VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR ANAESTHESIE BEI DER WANDSKLEROSIERUNG DER SPEISERÖHRE ZUR BEHANDLUNG VON ÖSOPHAGUS-VARIZENBLUTUNGEN MIT GESICHERTER LEBERCIRRHOSE UNTER FLUOTHANE UND DISTICKSTOFFMONOXID-NARKOSEN (IN KOMBINATION MIT SUCCINYL-BISCHOLIN UND HYPERVENTILATION)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

HELMUT B. ENGELS

aus Bonn-Beuel

BONN 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546508_0035

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZUR ANAESTHESIE BEI DER WANDSKLEROSIERUNG DER SPEISERÖHRE ZUR BEHANDLUNG VON ÖSOPHAGUS-VARIZENBLUTUNGEN MIT GESICHERTER LEBERCIRRHOSE UNTER FLUOTHANE UND DISTICKSTOFFMONOXID-NARKOSEN (IN KOMBINATION MIT SUCCINYL-BISCHOLIN UND HYPERVENTILATION)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

HELMUT B. ENGELS

aus Bonn-Beuel

BONN 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. K.-J. PAQUET
2. Gutachter: Prof. Dr. med. W. K. LELBACH

Aus der Chirugischen Universitäts- und Poliklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. F. Stelzner

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: CS Dissertationswerk GmbH
Hauptstraße 240
53 Bonn - Witterschlick

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	5
1.1	Problematik	5
1.2	Geschichtliches zur Einführung von Fluothane	5
1.3	Wirkungsweise und Abbau von Fluothane	6
1.4	Wirkungsweise und Abbau von Distickstoffmonoxid (N_2O)	6
1.5	Abschließende Bemerkung zur Einleitung	7
2.	METHODIK	8
2.1	Krankheitsbild der Patienten	8
2.2	OP - Methode	9
2.3	Einteilung der Patienten	1o
2.4	Einteilung der Ausgangswerte	1o
2.5	Durchführung der Narkose	12
3.	ERGEBNISSE	14
3.1	Tabellen für Gruppe 1	14
3.2	Tabellen für Gruppe 2	23
3.3	Tabellen der Blutgasanalysen für Fluothane und N_2O mit graphischer Darstellung	33
3.4	Statistische Errechnung von Signifikanzen	62
3.5	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse anhand von Signifikanztabellen der Gruppen 1 und 2	63
4.	DISKUSSION	91
5.	ZUSAMMENFASSUNG	97
6.	LITERATURVERZEICHNIS	98

1. EINLEITUNG

1.1 Problematik

Seit einigen Jahren wird immer wieder diskutiert, ob Fluothane die Entstehung von toxischen Metaboliten, die zur irreversiblen Leberschädigung führen, induzieren kann. Es gibt in der Literatur öfters Hinweise darauf, daß Fluothane hepatocelluläre Schädigungen, - sogenannte Halothan-Hepatitis (G. STROHMEYER) - , die im schwersten Verlauf mit mehr als 2o % letal endet, verursachen soll. LOMANTO und HOWLAND (197o) befürworten aus diesem Grund ein 3-monatiges Intervall zwischen zwei Halothan-Narkosen.

An dieser Stelle könnte man noch viele Hypothesen mit daraus abgeleiteten Empfehlungen anführen, die die Unsicherheit der absoluten Indikation einer Halothan-Narkose beweisen wollen.

Hier greift die vorliegende vergleichende Arbeit mit der Fragestellung ein, ob Fluothane bzw. Distickstoffmonoxid bei Patienten mit gesicherter, meist dekompensierter Lebercirrhose, weitere Schädigungen verursacht.

1.2 Geschichtliches zur Einführung von Fluothane

Schon im Jahre 1951 begannen die Wissenschaftler mit einem Forschungsprogramm, dessen Ziel die Entwicklung eines sicheren und wirksamen flüchtigen Narkosemittels war. Man experimentierte mit der Gruppe der fluorierten Kohlenwasserstoffe. Anno 1957 synthetisierte SIECKLING eine bisher unbekannte Substanz, Bromchlortrifluoräthan, aus einer Reihe von fluorierten Kohlenwasserstoffverbindungen. Diese Substanz erwies sich als eine nicht brennbare, nicht explosible, nicht flüchtige Flüssigkeit mit guten anaesthetischen Eigenschaften. Damit begann für die Inhalationsnarkose ein neues Zeitalter.

1.3 Wirkungsweise und Abbau von Fluothane

Die Narkose läßt sich mit 2 - 4 %igen "Fluothane" Konzentration im Sauerstoff durch entsprechende Systeme schnell und ohne Schwierigkeiten einleiten. In den späteren Untersuchungen wurde die Narkose mit Propanidid (Epontol (R)) eingeleitet. In diesem Fall genügten dann Fluothane-Konzentrationen von 1,5 Vol o/o und weniger, um in kurzer Zeit eine chirurgische Narkosetiefe zu erreichen.

Fluothane führt wie alle Anaesthetika zu einer reversiblen Dämpfung des Zentralnervensystems. Diese beginnt in der Hirnrinde und breitet sich allmählich bis in die Medulla oblongata aus. Das hypnotische Stadium wird schnell erreicht, eine Erregungsphase tritt dabei selten auf. Reflexe werden mit zunehmender Narkosetiefe unterdrückt.

Fluothane wird durch Enzyme des endoplasmatischen Retikulums metabolisiert, (d. h. die arzneimittelabbauenden Enzyme oder Oxydasen mit gemischter Funktion), die sich hauptsächlich in der Leber befinden (VAN DYKE, CHEMOWETH, 1965). Die Behandlung mit Substanzen, die die Aktivität dieser Enzyme steigern (z. B. Phenobarbital), erhöht bei Ratten auch die metabolisierte Fluothane Menge (VAN DYKE, 1966, CLAUBERG 197o). Die Spaltung von Kohlenstoffluorverbindung bleibt jedoch geringfügig. Es ist nicht geklärt, ob Fluothane seinen eigenen Abbau stimulieren kann.

1.4 Wirkungsweise und Abbau von Distickstoffmonoxid

Stickoxydul oder kurzer Lachgas genannt, ist erstmals 1775 von PRIESTLEY dargestellt worden. Als eigentliches Narkosemittel wurde es erst 1799 von DAVY vorgeschlagen; endgültig eingeführt und somit verwendet, ist es von WELLS 1844.

Die narkotische Wirkung ist nicht sehr stark, der analgetische Effekt ist dafür umso höher. Es ist ein relativ ungiftiges

Narkotikum; solange O_2 nicht unter 2o Vol % gegeben wird, tritt keine Schädigung auf. Die außerordentlich reaktionsträge Verbindung geht im Organismus praktisch keine Bindung ein. Bei Verringerung der Konzentration im Inhalationsgemisch kann daher die Wirkung nach wenigen Atemzügen herabgesetzt werden. Zur Erzielung einer zentralen Analgesie reichen meist 35 - 5o % N_2O im Einatmungsgemisch aus, sodaß eine Hypoxaemie bei richtiger Durchführen nicht zu befürchten ist.

Die Elimination von Distickstoffmonoxid erfolgt im wesentlichen durch die Lungen. Rückwirkungen auf Atmung und Kreislauf sind bei ausreichender Sauerstoffzufuhr und Verwendung, der für die zentrale Analgesie notwendigen Mengen, sehr selten zu beobachten. Erst bei Übergang in das Exzitationsstadium können infolge der allgemeinen Erregung Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks auftreten, die bei Verminderung der Inhalationskonzentration schnell zurückgehen. Da die Elimination die Analgesie überdauert, ist mit einer gewissen Beeinträchtigung der Reaktions- und Koordinationsfähigkeit zu rechnen. Intensive Träume treten oft während der Analgesie auf.

1.5. Abschließende Bemerkung zur Einleitung

Bei den Untersuchungen: Wandsklerosierung von Oesophagusvarizen bei gesicherter Lebercirrhose (PAQUET, K.J., 1976) wurde ein Narkotikum (N_2O) und i.v.-Narkotika und Succinylbischolin benutzt, bei dem sowohl die anfallenden Nebenwirkungen als auch die Intensität bekannt sind. Dadurch war ein Vergleich mit dem Parameter Distickstoffmonoxid mit Fluothane (Halothan, Firma ICI) gerechtfertigt.

2. METHODIK

2.1 Krankheitsbild der Patienten

In dieser Studie wurden Patienten mit gesicherter, dekompensierter Lebercirrhose - in fast 8o % infolge Alkoholabusus - untersucht.

In der Bundesrepublik Deutschland leben nach BORGMANN (1967) ca. 5oo.ooo Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, wobei der Alkoholabusus als Ursache mit gut 4o % an der Spitze steht (CREUTZFELD, 1966). Heute ist dieser Krankengutanteil auf fast 8o % angestiegen. Die gefährlichste Komplikation bei Lebercirrhotikern ist die akute massive Blutung aus Oesophagusvarizen als Folge des Pfortaderhochdrucks (PAQUET, K.J., 1974). Damit besteht für den Patienten immer unmittelbare Lebensgefahr. Etwa 5o % der Kranken überleben bereits die erste Blutung nicht (HÄRING 1977).

Für den Fall einer akuten Blutung aus Oesophagusvarizen gibt es zur Zeit eine Vielzahl konservativer und operativer Behandlungsmethoden.

Als Problematik ergibt sich:

1.) Blutstillung im Notfall;
2.) Vermeidung von Rezidivblutungen;
3.) dauerhafte Senkung der portalen Hypertension.

Als therapeutische Maßnahmen werden zur Zeit folgende Methoden praktiziert:

1.) a Tamponade mit Sengstaken-Blakemore oder Linton-Nachlas-Sonde;
b Wandsklerosierung
c Laserkoagulation

2.) a porto-cavale Anastomose
b mesenterico-cavale Anastomose (MCA)
c spleno-renale Shunt-Operationen (SRA)

3.) Unterbrechung der Zuflüsse zu den Oesophagus- und Fundusvarizen (Venensperrmaßnahmen).

In dieser Arbeit beziehen sich die vergleichenden Untersuchungen ausschließlich auf Patienten, bei denen eine Wandsklerosierung der Oesophagusvarizen vorgenommen wurde (PAQUET, K.J., 1976).

2.2 Operations-Methode

Im Jahre 1939 wurde von CRAWFORD und FRENCKER eine Wandsklerosierung der Speiseröhre als Varizenverödung beschrieben. Durch Injektion von Verödungsmitteln in die Varizen wurde eine Venensperrmaßnahme durchgeführt. Dieses Verfahren wurde 1960 von WODAK modifiziert, in dem er die Injektion nicht in die Varizen applizierte, sondern subepithelial neben die Varizen.

Seit 1969 wird dieses Verfahren von PAQUET in der Chirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik Bonn erfolgreich durchgeführt. (PAQUET, K.J., 1972).

Allgemein sind 2 - 4 Sitzungen erforderlich. Es werden ca. 20 - 40 Injektionen pro Sitzung verabreicht (PAQUET, K.J., 1976). Als Injektionsmittel dient 0,5 bzw. 1 %iges Aethoxysklerol (Fa. Kreussler, Wiesbaden-Bieberich). Die Sitzungen werden im Abstand von 5 - 7 Tagen vorgenommen. Da PAQUET für die Sklerosierung das starre Oesophagoskop (von PAQUET entworfen, Firma Storz, Tuttlingen konstruiert) benutzt, erhalten die Patienten eine ITN (PAQUET, K.J., 1975). Das gilt vor allem für Patienten, die konservativ unstillbar bluten, d. h. deren Varizenblutung mit der Ballonsonde nicht beherrscht werden kann oder nach Dekompression der Sonde rezidiviert.

3 - 6 Monate nach Abschluß dieser Therapie erfolgt dann eine

Kontroll- bzw. Nachuntersuchung (PAQUET, K.J., 1976).

2.3 Einteilung der Patienten

An 45 Patienten mit gesicherter dekompensierter Lebercirrhose mit Oesophagusvarizen sind vergleichende Untersuchungen hinsichtlich der angewandten Narkoseform vorgenommen worden.

Die Patienten wurden nach geraden und ungeraden Geburtsjahrgängen in zwei Gruppen eingeteilt. Dabei entfielen auf die Gruppe 1 (Fluothane) 13 männliche und 9 weibliche Patienten; zur Gruppe 2 (Distickstoffmonoxid) gehörten 16 männliche und 7 weibliche Patienten. Der älteste Patient in der Gruppe 1 war 19o5, der jüngste 1945 geboren, in der Gruppe 2 war der älteste Patient 19oo und der jüngste 1946 geboren. Trotz der willkürlichen Einteilung liegt ein ausgeglichenes Verhältnis vor.

Alle Patienten wurden vorher klinisch eingehend untersucht und die leberspeziellen Blutwerte bestimmt.

2.4 Einteilung der Ausgangswerte

Die Blutwertbestimmungen wurden in der Anfangsuntersuchung und nach jeder Sklerosierung vorgenommen.

Es wurden von allen Patienten folgende Werte bestimmt:

Tabelle 1: Blutwerte im Normalbereich

Blutbild	Normalbereich
Haematokrit	4o - 5o %
Haemoglobin	13,5 - 16,5 %
Leucocyten	4ooo - 7ooo / m m^3
Lymphocyten	25 - 35 %

Blutgerinnung	Normalbereich
Thrombocyten	250 000 - 400 000/ m m^3
Prothrombin	80 - 120 %
Faktor V	80 - 120 %
Stuart Power Faktor	80 - 120 %
Antithrombinzeit	80 - 120 %
Reaktionszeit	normal - 4-6'
Thrombelastizität	normal - 90 -150

Leberfunktionsproben	
Cholinesterase im Serum	3000 - 8000 u/l
Bilirubin im Serum	0,25 - 1,0 mg %
Gesamtcholesterin	125 - 250 mg %
Alpha-Amylase (Diastase)	80 - 160 SE

Nierenfunktionsproben	
Harnstoff-N	12 - 22 mg %
Kreatinin	1 - 2 mg %

Elektrophorese	
Albumin	55 - 66 Rel. %
$Alpha_1$- Globulin	1,4 - 3,7 Rel. %
$Alpha_2$- Globulin	6,1 - 10,8 Rel. %
ß-Globulin	7,3 - 13,0 Rel. %
y-Globulin	12,7 - 20,3 Rel. %
Alb.-Glob. Quotient	1,3 - 1,9
Gesamt-Eiweiß	6,7 - 8,7 g %

Elektrolyte	
Kalium	4,1 - 5,4 mval/l
Natrium	134 - 152 mval/l
Chlorid	95 - 107 mval/l

Transaminasen	Normalbereich	
Alkalische Phosphatase	1o - 5o	m E
SGPT	bis 12	m E
SGOT	bis 12	m E
LDH	bis 24o	u/l
y-GT	♂ 6-28 , ♀ 98-18	u/l

Um diese Vielzahl von Werten statistisch erfassen zu können, wurden die einzelnen Werte der jeweiligen Gruppe in normal, erhöht, stark erhöht unterteilt. Dann wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen ermittelt.

Daraus ergaben sich dann folgende Tabellen:
Siehe Tabelle Nr. 2 - 9, unter 3.1 und 3.2.

Sämtlichen Patienten wurde vor, während und nach der Narkose Kapillarblut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen entnommen.

Damit wurden Blutgasanalysen (van SLYKE) vorgenommen, wobei folgende Messungen bzw. Berechnungen ausgewertet wurden:

1.) ph-Wert (normal 7,41 ; Bereich 7,38 - 7,44)
2.) Standardbikarbonat (normal 25 mvol/l; Bereich 22 - 28 mmg/l)
3.) Base excess (B.E.) Basenabweichung (normal -2,3 ./. + 2,3 mmol/l)
4.) PCO_2; Kohlendioxyddruck (normal 34 - 45 mmHg)
5.) PO_2; Sauerstoffdruck (normal 92 - 98 mmHg)
6.) o_2; Sauerstoffsättigung (normal 95 - 97 %)

2.5 Durchführung der Narkose

Wie schon erwähnt, erwies sich für die Oesophagusvarizensklerosierung mit dem starren Rohr (Oesophagoskop, PAQUET 1975) die Vollnarkose (ITN) als Methode der Wahl.

Nach erfolgter Prämedikation mit 1,5 ml Thalamonal und o,25 mg Atropin i.v. wurden die Patienten mittels 5oo mg Propanidid (Epontol ®, Bayer) zur Hyperventilation gebracht und blind nasotracheal intubiert (MAGILL-Tubus, Fa. Rüsch).

Dann erfolgte die Beatmung per manum.

Für Gruppe 1: (Halothan)

Da Fluothane ein sehr stark wirkendes Narkosemittel ist, sollten nur solche Verdampfer benutzt werden, deren Leistung bekannt oder im voraus bestimmbar ist. In diesem Falle wurde ein Verdampfer von der Firma Dräger, Lübeck, vom Typ Dräger Vapor benutzt. Dieser Verdampfer ist aus Kupfer hergestellt, sodaß Wärmeverlust ausgeglichen werden kann. Er erzeugt Konzentrationen zwischen o,3 und 5 %. Die Skaleneinstellung für eine bestimmte Konzentration läßt sich der Verdampfertemperatur entsprechend variieren (HILL, 1963). Die Konzentration des abgegebenen Dampfes ist konstant und wird von Druckschwankungen, die durch Beatmung entstehen, nicht beeinflußt.

Für Gruppe 2 : (N_2O / O_2 + Succinyl)

Nach nasotrachealer ITN wurden diese Patienten mit 5o - 1oo mg Succinyl (5 %), Fa. Asta, relaxiert und nach Einführung des starren Rohres mit N_2O im Verhältnis 4 : 2 hyperventiliert.

Als Narkoseapparat wurde ein Gerät von der Fa. Dräger, Modell Romulus verwandt.

An Patienten wurden 3 - 4 Sitzungen zur Sklerosierung der Oesophagusvarizen vorgenommen. Die durchschnittliche Narkosedauer beträgt ca. 3o Minuten pro Patient pro Sitzung.

3. ERGEBNISSE

3.1 Tabellen für Gruppe 1 (Halothan)

In diesen Übersichtstabellen werden sowohl die Werte direkt nach den Sklerosierungen als auch bei den späteren Nachuntersuchungen dargestellt.

Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet. Tabellen 2 - 5.

Tabelle 2: Mittelwerte (M) und Standardabweichung (S) der Blutgerinnungswerte der Gruppe 1 (Fluothane)

Gruppe 1 normal	vor	1. Sk	2. Sk	3. Sk	4. Sk	Nachuntersuchung	
Thrombocyten	98400	125600	94000	101500	---	75333	(M)
	116360	80102	45656	53033	---	34312	(S)
Prothrombin	101,4	88,2	82,6	6,8	---	67,3	(M)
	22,5	10,9	13,2	28,3	---	11,9	(S)
Faktor V	71,4	84,4	85	46	---	86,3	(M)
	19,4	39,5	44,9	4,2	---	51,4	(S)
Faktor X	77,8	73,8	80	49,5	---	82,7	(M)
	37,9	12,5	39,6	6,4	---	9,1	(S)
Gruppe 2 erhöht							
Thrombocyten	100285	159600	253818	244025	74500	80125	(M)
	83654	153208	506381	456438	62932	48589	(S)
Prothrombin	65,3	63,3	66,3	67,3	54,5	71,2	(M)
	11,5	15,7	17,3	18,3	7,8	13,1	(S)
Faktor V	64,9	91,7	78,3	79,3	50,5	66,3	(M)
	20,3	32,7	29,4	17	13,4	23,1	(S)
Faktor X	80	79,5	61,5	89,5	61,5	85,4	(M)
	27	21,5	25,6	21,6	6,4	15,2	(S)

Gruppe 3 stark erhöht	vor	1. Sk	2. Sk	3. Sk	4. Sk	Nachuntersuchung
Thrombocyten	79ooo	1o1ooo	138666	---	---	+
	17320	26627	18746	---	---	
Prothrombin	38,6	57,3	53,3	---	---	+
	5,1	7,8	1o,1	---	---	
Faktor V	58,3	74,6	72	---	---	+
	8,5	21	5,6	---	---	
Faktor X	7o,3	55,6	56,3	---	---	+
	15,4	5,8	28,4	---	---	

Tabelle 3: Mittelwerte (M) und Standardabweichung (S) der Leberfunktionsproben der Gruppe 1 (Fluothane)

Gruppe 1 normal	prae	1. Sk	2. Sk	3. Sk	4. Sk	Nachuntersuchung	
Cholinesterase	2525,5	2138	1824,3	2293,8	---	2148	(M)
im Serum	59o,1	616,3	1o62,4	598,4	---	635,9	(S)
Bilirubin im	1,78	2,4	1,5	1,3	---	1,2	(M)
Serum	o,97	1,1	1,1	o,82	---	o,32	(S)
Gesamtcholesterin	165,3	17o	187,6	161,6	---	168,7	(M)
	73,1	75,5	31,6	35,4	---	81,1	(S)
Serumdiastase	155	171,6	262,6	24o,3	---	2o7,7	(M)
Alpha-Amylase	71	128,5	43,1	59	---	63,o	(S)

Gruppe 2 erhöht

Cholinesterase	14o3,4	15o8,4	1313	1727,4	1659	21o2	(M)
im Serum	356,6	657,7	473,9	42o,6	48,1	1112,9	(S)
Bilirubin im	1,5	1,84	1,46	1,1	1,15	1,61	(M)
Serum	o,87	1,19	o,64	o,8	o,21	1,62	(S)
Gesamtcholesterin	175,2	161	174,9	159,3	13o,5	17o,3	(M)
	6o,5	69	69,9	45,9	24,7	47,7	(S)
Serumdiastase	158,3	152,4	268	292,8	158	246,6	(M)
Alpha-Amylase	51,2	52,6	2o3	1o8,3	25,5	16o,6	(S)

Gruppe 3 stark erhöht	prae	1. Sk	2. Sk	3. Sk	4. Sk	Nachuntersuchung	
Cholinesterase	646,2	747,3	715,8	907	---	643	(M)
im Serum	166,2	315	378,4	402	---	225,1	(S)
Bilirubin im	1,8	2,4	2,3	3,6	---	1,3	(M)
Serum	1,4	1,2	1,3	3,8	---	0,31	(S)
Gesamtcholesterin	100	222,5	136	174	---	155	(M)
	25,1	227	70,3	69	---	70,9	(S)
Serumdiastase	230	201	186,7	139,8	---	161	(M)
Alpha-Amylase	125,7	55	118,4	56,3	---	116,0	(S)

Tabelle 4: Mittelwerte (M) und Standardabweichung (S) der Elektrophoresewerte der Gruppe 1 (Fluothane)

Gruppe 1 normal	prae	1. Sk	2. Sk	3. Sk	4. Sk	Nachuntersuchung	
Albumin	48,4	48	47,8	47,1	55,9	5o,5	(M)
	6,9	7,3	4,3	5,6	4,6	5,7	(S)
Alpha$_1$ Globulin	4,5	5,7	4,8	4,9	4,3	4,5	(M)
	1,3	1,2	1,2	o,8	2,3	o,7	(S)
Alpha$_2$ Globulin	8,5	8,5	7,9	8,1	6,7	7,7	(M)
	1,8	1,9	1,3	o,9	o,6	o,6	(S)
ß Globulin	11,6	12,3	11,7	11,9	11,2	11,9	(M)
	2,3	2,o	2,6	2,3	2,4	1,7	(S)
y Globulin	26,9	27,3	27,6	28,o	22,3	24,8	(M)
	6,8	6,7	5,2	4,5	5,6	7,4	(S)
Albumin-Globulin	o,97	o,96	o,93	o,91	1,28	1,o4	(M)
Quotient	o,25	o,26	o,17	o,19	o,23	o,24	(S)
Gesamteiweiß	7,3	7,5	7,5	7,9	7,1	7,6	(M)
	o,73	o,74	o,6	o,75	1,2	o,85	(S)

Gruppe 2 erhöht	prae	1. Sk	2. Sk	3. Sk	4. Sk	Nachuntersuchung	
Albumin	---	---	5o,7	---	---	57	(M)
	---	---	11,1	---	---	1,8	(S)
$Alpha_1$ Globulin	---	---	6,9	---	---	4,8	(M)
	---	---	2,8	---	---	o,57	(S)
$Alpha_2$ Globulin	---	---	12,1	---	---	7,7	(M)
	---	---	6,5	---	---	o,78	(S)
ß Globulin	---	---	11,3	---	---	11,o	(M)
	---	---	1,9	---	---	3,5	(S)
y Globulin	---	---	19,3	---	---	19,1	(M)
	---	---	3,7	---	---	4,9	(S)
Albumin/Globulin	---	---	1,8	---	---	1,33	(M)
Quotient	---	---	o,47	---	---	o,99	(S)
Gesamteiweiß	---	---	5,6	---	---	6,9	(M)
	---	---	o,57	---	---	o,78	(S)

Keine Gruppe 3 stark erhöht

Tabelle 5: Mittelwerte (M) und Standardabweichung (S) der Transaminasenwerte der Gruppe 1 (Fluothane)

Gruppe 1 normal	vor	1. SK	2. SK	3. SK	4. SK	Nachuntersuchung	
Alkalische Phos-	172,5	154,5	181,6	165,4	161	166	(M)
phatase	88,1	65,7	85,4	95,1	o	76,7	(S)
SGPT	15,7	15,1	19,1	18,5	16	2o,6	(M)
	4,4	1o,o	9,6	8,7	2,8	11,6	(S)
SGOT	28,7	23	42,6	3o,5	17,5	26,3	(M)
	12,2	7,8	35,1	15,1	o,7	14,4	(S)
LDH	234,3	2oo,6	316,8	287	---	255,5	(M)
	198,5	76,3	117,6	84,2	---	1o5,5	(S)
y-GT	112,6	88	8o,3	112,8	---	97,5	(M)
	67,3	95,9	69,4	81,1	---	73,1	
Gruppe 2 erhöht							
Alkalische Phospha-	177,2	162	196,3	143,8	---	125	(M)
tase	96,9	23,9	62,7	58,5	---	26,9	(S)
SGPT	38	38,8	34,6	23,8	---	41	(M)
	8,6	22,8	34,4	14,9	---	35,5	(S)
SGOT	31,2	36,6	3o,3	27,5	---	27,3	(M)
	5,6	1o,7	14,8	7,o	---	16,2	(S)

Gruppe 2 erhöht	vor	1. SK	2. SK	3. SK	4. SK	Nachuntersuchung	
LDH	---	262,5	231	3oo	---	185	(M)
	---	145	78,2	74	---	o	(S)
y-GT	56,6	47,6	43,2	53,3	---	51	(M)
	15,6	5,8	17,4	42,3	---	16,8	(S)
Gruppe 4 sehr stark erhöht							
Alkalische Phosphatase	22o,5	2o2	22o,5	---	---	191	(M)
	94	28,3	53	---	---	---	(S)
SGPT	123	122,5	98,5	---	---	2o	(M)
	11,3	48,8	62,9	---	---	---	(S)
SGOT	116	149	129,5	---	---	31	(M)
	21,2	89	1o6,8	---	---	---	(S)
LDH	---	---	---	---	---	---	
y-GT	73,5	82,5	52	---	---	68	(M)
	19,1	6,4	2,8	---	---	---	(S)

3.2 Tabellen für Gruppe 2 (Lachgas)

Die hier aufgeführten Tabellen geben wiederum in einer Übersicht die Mittelwerte und die Standardabweichungen wieder. Tabellen 6 - 9.

Tabelle 6: Mittelwerte (M) und Standardabweichung (S) (Distickstoffmonoxid) der Blutgerinnungswerte der Gruppe 2

Gruppe 1 normal	vor	1. SK	2. SK	3. SK	Nachuntersuchung	
Thrombocyten	122250	83500	95000	130 000	80 000	(M)
	43068,7	3535,5	36769,6	11313,7	28 283	(S)
Prothrombin	87	71,7	85	79	74	(M)
	6,1	12,1	1,4	14,1	4,9	(S)
Faktor V	67,3	75,7	100,5	84	52	(M)
	15,9	16,2	20,5	21,2	4,2	(S)
Faktor X	87	62,7	71	84	93	(M)
	17,5	12,2	21,2	24	5,7	(S)
Gruppe 2 erhöht						
Thrombocyten	79578	94833	104727,3	80610	99667	(M)
	42700,7	58744	38076,5	39227,4	85007	(S)
Prothrombin	63,8	59,8	64,5	68	60	(M)
	8,1	11,2	12,7	22,6	0,58	(S)
Faktor V	69,5	74,7	74,4	75	68	(M)
	27,8	25	21,8	27,7	19,1	(S)
Faktor X	76,5	63,8	60,6	67,8	67	(M)
	19,8	22,7	16,12	28,6	6,6	(S)

Gruppe 3 stark erhöht	vor	1. SK	2. SK	3. SK	Nachuntersuchung
Thrombocyten	---	70500	72333	121000	+
Prothrombin	---	46,8	55,3	46,7	+
	---	7,1	10,1	13,0	
Faktor V	---	49,5	57	61,7	+
	---	22,8	20,4	23,3	
Faktor X	---	58	58,8	52,0	+
	---	10,3	19,8		

Tabelle 7: Mittelwerte (M) und Standardabweichung (S) der Leberfunktionsproben der Gruppe 2 (Distickstoffmonoxid)

Gruppe 1 normal	vor	1. SK	2.SK	3. SK	4. SK	Nachuntersuchung	
Cholinesterase	2594,5	1706,5	---	1495,5	---	+	(M)
im Serum	64,35	1065,61	---	1010,46	---		(S)
Bilirubin im	1,55	1,95	---	1,75	---	+	(M)
Serum	0,21	0,35	---	0,92	---		(S)
Gesamtcholesterin	166,5	175,5	---	156,5	---	+	(M)
	17,68	9,19	---	28,99	---		(S)
Alpha-Amylase	168,0	166,5	---	171,5	---	+	(M)
	77,78	96,87	---	0,71	---		(S)

Gruppe 2 erhöht							
Cholinesterase	1405,7	1363,1	1538,7	1538,75	---	1261	(M)
im Serum	315,7	407,0	486,4	316,3	---	424,6	(S)
Bilirubin im	1,1	1,6	2,81	1,43	---	1,0	(M)
Serum	0,66	0,85	2,3	0,35	---	0,26	(S)
Gesamtcholesterin	172,5	165,5	184,0	161,9	---	157	(M)
	64,6	76,99	72,34	32,67	---	24,21	(S)
Alpha-Amylase	255,0	245,0	181,2	255,0	---	191	(M)
	152,3	121,7	73,0	88,6	---	94,6	(S)

Gruppe 3 stark erhöht	vor	1. SK	2. SK	3. SK	4. SK	Nachuntersuchung	
Cholinesterase	82o,9	786,2	732,o	784,5	---	+	(M)
im Serum	83,7	82,o	112,5	251,1	---		(S)
Bilirubin im	2,36	1,93	2,47	2,18	---	+	(M)
Serum	1,49	1,42	1,54	1,26	---		(S)
Gesamtcholesterin	11o,9	297,5	14o,6	16o,5	---	+	(M)
	28,4	218,o	5o,6	48,5	---		(S)
Alpha-Amylase	2o4,o	246,o	224,o	214,5	---	+	(M)
	17o,9	199,9	89,3	85,2	---		(S)

Tabelle 8: Mittelwerte (M) und Standardabweichung (S) der Elektrophoresewerte der Gruppe 2 (Distickstoffmonoxid)

Gruppe 1 normal	vor	1. SK	2. SK	3. SK	4. SK	Nachuntersuchung	
Albumin	49,9	49,3	49,1	48,o	46,1	48,8	(M)
	5,4	5,8	6,7	5,7	6,9	5,96	(S)
$Alpha_1$ Globulin	4,23	4,16	4,3	4,68	3,95	4,4	(M)
	o,77	o,92	1,15	1,15	o,o7	1,66	(S)
$Alpha_2$ Globulin	8,3	7,7	8,1	8,7	---	8,o	(M)
	1,3	1,9	1,9	1,28	---	o,9	(S)
ß Globulin	11,9	11,95	11,93	11,92	12,7	11,8	(M)
	2,7	2,7	3,o6	2,6	2,7	2,4	(S)
y Globulin	25,9	26,6	26,58	26,47	28	27,4	(M)
	5,3	7,45	7,34	6,72	9,3	6,6	(S)
Albumin/Globulin	1,o	1,o	1,o	o,93	o,87	o,96	(M)
Quotient	o,2	o,22	o,26	o,22	o,24	o,2o	(S)
Gesamteiweiß	7,4	7,36	7,67	7,69	7,5	7,5	(M)
	o,8	1,o3	o,76	o,89	o,35	o,45	(S)

Gruppe 2 erhöht	vor	1. SK	2. SK	3. SK	4. SK	Nachuntersuchung	
Albumin	---	4,8	---	---	---	+	(M)
	---	8,4	---	---	---		(S)
Alpha$_1$ Globulin	---	4,9	---	---	---	+	(M)
	---	o,9	---	---	---		(S)
Alpha$_2$ Globulin	---	7,4	---	---	---	+	(M)
	---	1,7	---	---	---		(S)
ß Globulin	---	11,1	---	---	---	+	(M)
	---	o,95	---	---	---		(S)
y Globulin	---	28,7	---	---	---	+	(M)
	---	5,9	---	---	---		(S)
Albumin/Globulin	---	o,96	---	---	---	+	(M)
Quotient	---	o,32	---	---	---		(S)
Gesamteiweiß	5,3	6,1	---	---	---	+	(M)
	o,64	o,8	---	---	---		(S)

Gruppe 3 stark erhöht entfällt

Tabelle 9: Mittelwerte (M) und Standardabweichung der Transaminasenwerte der Gruppe 2 (Distickstoffmonoxid)

Gruppe 1 normal	vor	1. SK	2. SK	3. SK	4. SK	Nachuntersuchung	
Alkalische Phospha-	151	147,1	144,8	169,2	---	185,3	(M)
tase	49	44,9	72,6	49,4	---	32,5	(S)
SGPT	15,9	17,2	22,6	27,6	---	17,3	(M)
	4,4	9,2	12,7	31,1	---	5,3	(S)
SGOT	23,6	30	34,9	28,6	---	21,8	(M)
	8,9	19,8	34,6	16,6	---	5,1	(S)
LDH	222,3	243,9	226,6	288,6	---	174,8	(M)
	99,5	66,1	42,5	107,3	---	46,33	(S)
γ-GT	55,2	55,2	70,6	41,7	---	54,5	(M)
	34,2	45,5	64,6	21,5	---	25,5	(S)
Gruppe 2 erhöht							
Alkalische Phospha-	147,6	157	188	164	---	168	(M)
tase	59,7	42,3	100,5	43,2	---	---	(S)
SGPT	28,4	29,8	45,3	36,8	---	33	(M)
	3,3	11,2	25,7	21,9	---	---	(S)
SGOT	28,2	32,2	36	33,4	---	31	(M)
	3,8	16,0	14,7	11,9	---	---	(S)

Gruppe 2 erhöht	vor	1. SK	2. SK	3. SK	4. SK	Nachuntersuchung	
LDH	169,3	185,5	267,3	267,5	---	361	(M)
	14,4	43,0	17,5	53,0	---	---	(S)
y-GT	50,8	51,0	103,3	75,5	---	95	(M)
	33,4	34,2	50,8	53,1	---	---	(S)

Gruppe 3 stark erhöht							
Alkalische Phosphatase	128	104,5	---	---	---	+	(M)
	89,1	70,0	---	---	---		(S)
SGPT	68,0	63,5	---	---	---	+	(M)
	17,0	10,6	---	---	---		(S)
SGOT	33,0	37,0	---	---	---	+	(M)
	21,2	18,4	---	---	---		(S)
LDH	---	---	---	---	---	+	(M)
	---	---	---	---	---		(S)
y-GT	52,5	43,0	---	---	---	+	(M)
	17,7	17,0	---	---	---		(S)

Gruppe 4 sehr stark erhöht	vor	1. SK	2. SK	3. SK	4. SK	Nachuntersuchung	
Alkalische Phosphatase	173,3	241	228,3	245,5	---	---	(M)
	86,2	39,2	13,2	44,6	---	---	(S)
SGPT	13o,7	123,7	63,o	99,o	---	---	(M)
	6,o	85,7	36,8	56,6	---	---	(S)
SGOT	141,7	134,3	62,3	69,o	---	---	(M)
	69,3	152,6	31,1	36,8	---	---	(S)
LDH	287,7	26o	149,3	---	---	---	(M)
	1o9,o	65	94,5	---	---	---	(S)
y-GT	155,3	162,7	17o,o	144,5	---	---	(M)
	69,41	96,4	53,8	7,8	---	---	(S)

3.3 Tabellen der Blutgasanalysen für Fluothane und N_2O

Von den Werten der Blutgasanalyse wurde der Mittelwert und die Standardabweichung ermittelt.

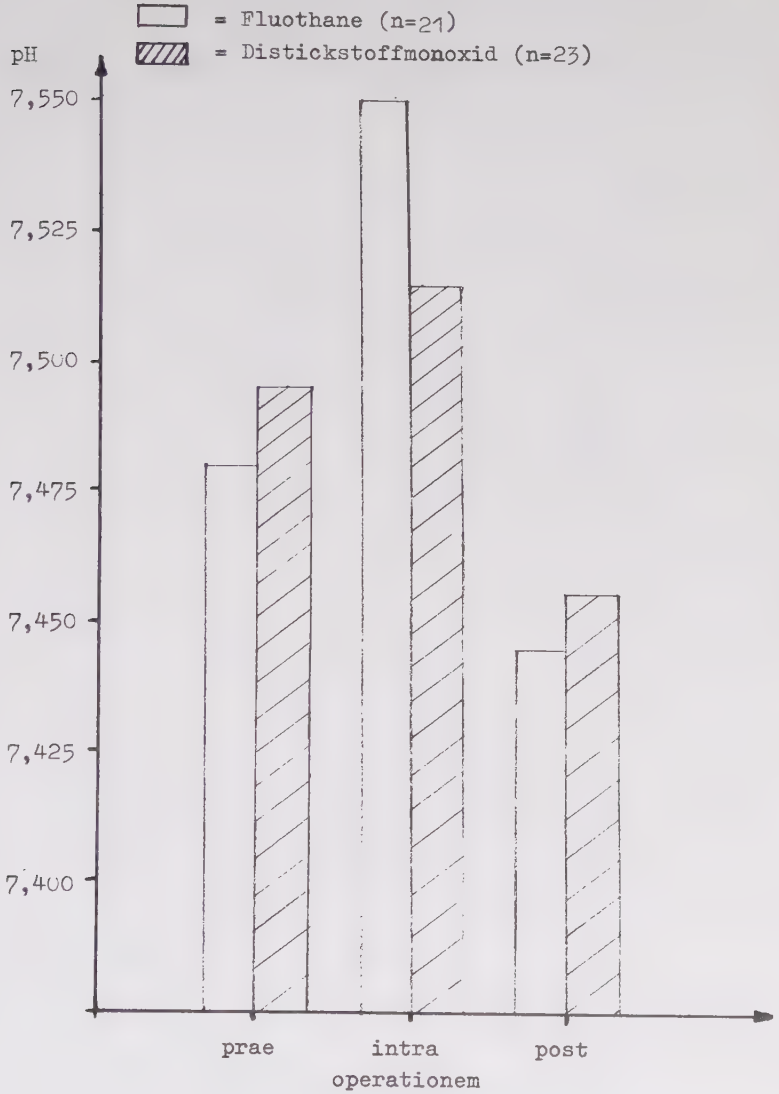
Eine vergleichende Untersuchung der beiden Gruppen (Halothan mit Lachgas) mit Hilfe des verwendeten Programms erübrigte sich, da in beiden Gruppen die Werte nahezu identisch waren.

Tabellen 1o - 13.

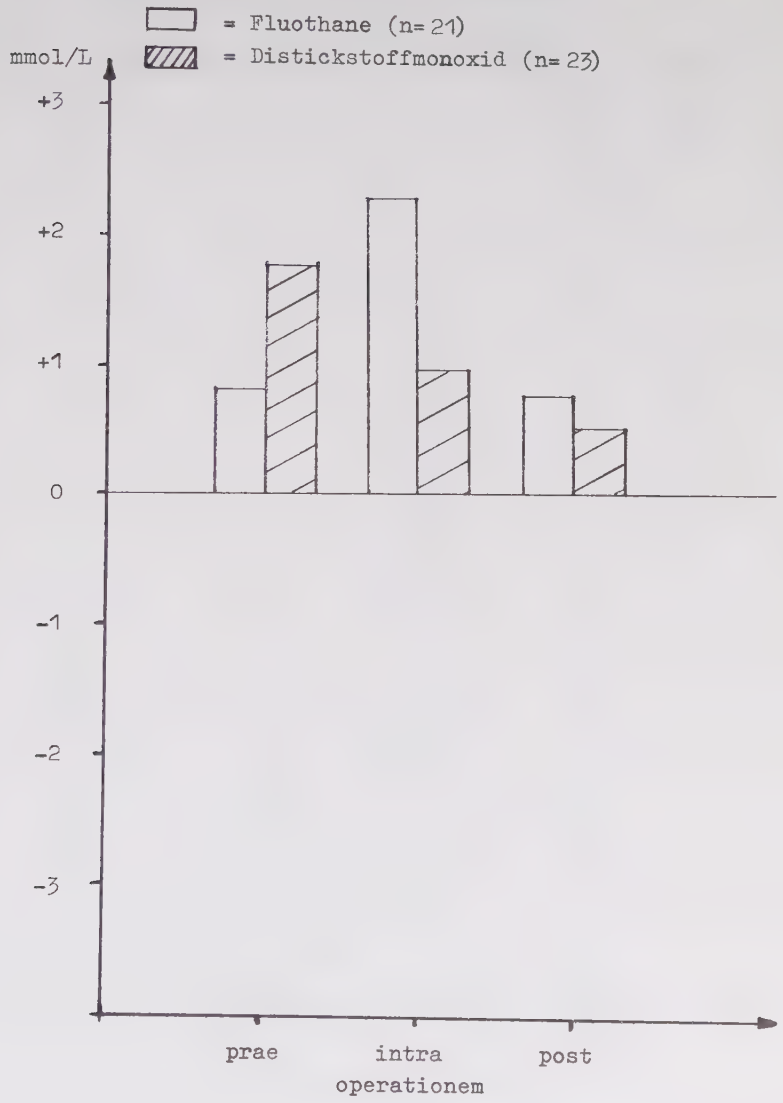
Tabelle 1o: Mittelwerte (M) und Standardabweichung (S) der Blutgasanalysewerte der Gruppen 1 und 2 (Fluothane und Distickstoffmonoxid)

1. Sklerosierung	Fluo n=21	N_2O n=23	Fluo	N_2O	Fluo	N_2O	
	prae		intra		post		
PH	7,48	7,495	7,55	7,514	7,44	7,454	(M)
	o,o4	o,o41	o,1o	o,o74	o,o5	o,o4o	(S)
Standard Bi.-Ka.	25,2	25,9	24,6	25,2	23,75	23,9	(M)
	2,5	2,4	2,6	2,5	2,6	2,7	(S)
B.E.	+o,81	+1,8o	+2,28	+o,99	+o,79	+o,54	(M)
	2,96	2,75	3,o5	2,88	3,o2	3,25	(S)
p CO_2	31,4	31,5	25,4	28,6	33,1	32,1	(M)
	3,5	4,o	6,2	6,9	5,1	5,3	(S)
p O_2	74,7	76,5	157,1	155,8	71,1	69,7	(M)
	9,3	9,9	59,4	47,9	29,75	11,2	(S)
O_2	96,6	91,1	99,1	99,1	93,6	93,5	(M)
	1,8	2,3	2,1	1,4	3,2	2,8	(S)

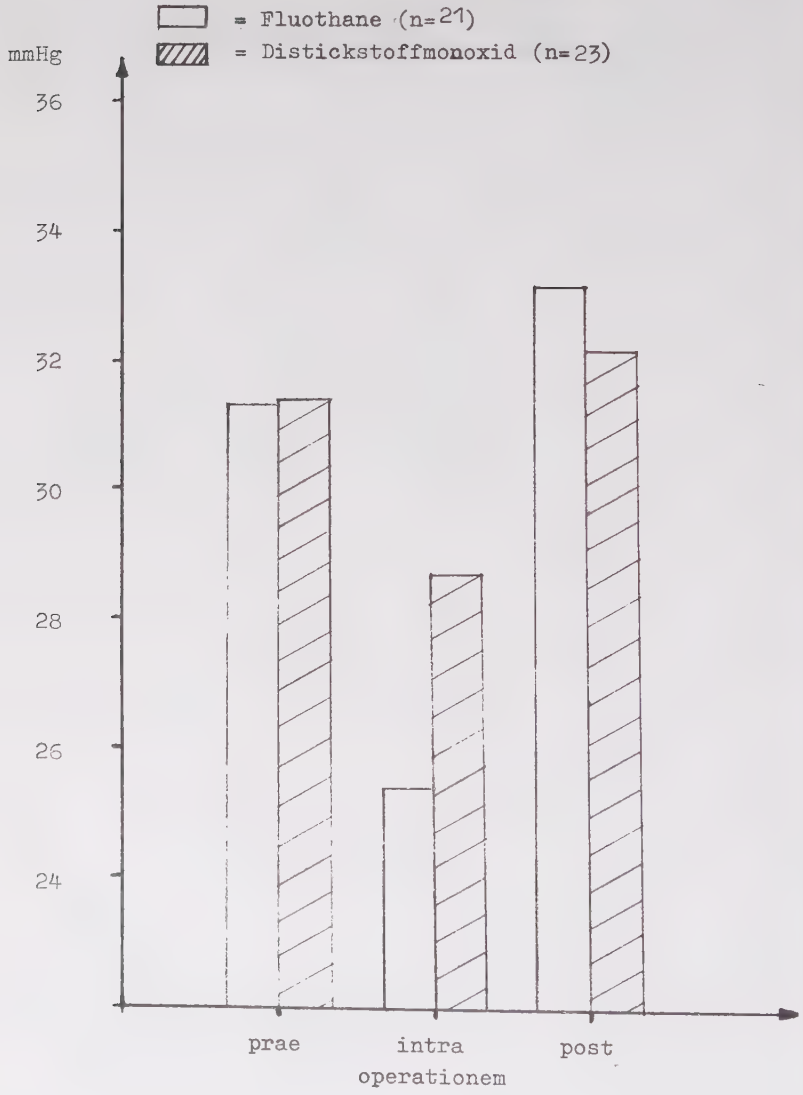
Vergleichende Darstellung von pH-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 1. Sklerosierung



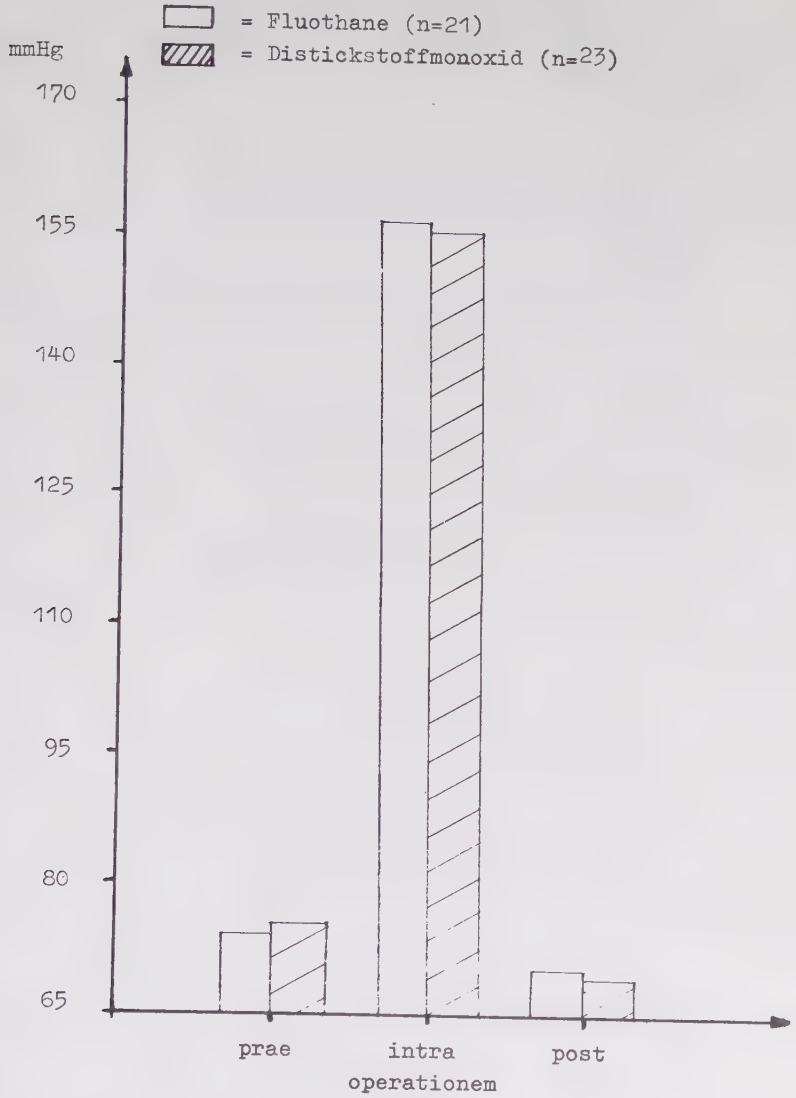
Vergleichende Darstellung von Base-Excess-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 1. Sklerosierung



Vergleichende Darstellung von pCO_2-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 1. Sklerosierung



Vergleichende Darstellung von pO_2-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 1. Sklerosierung



Vergleichende Darstellung von O_2-Sättigungs-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 1. Sklerosierung

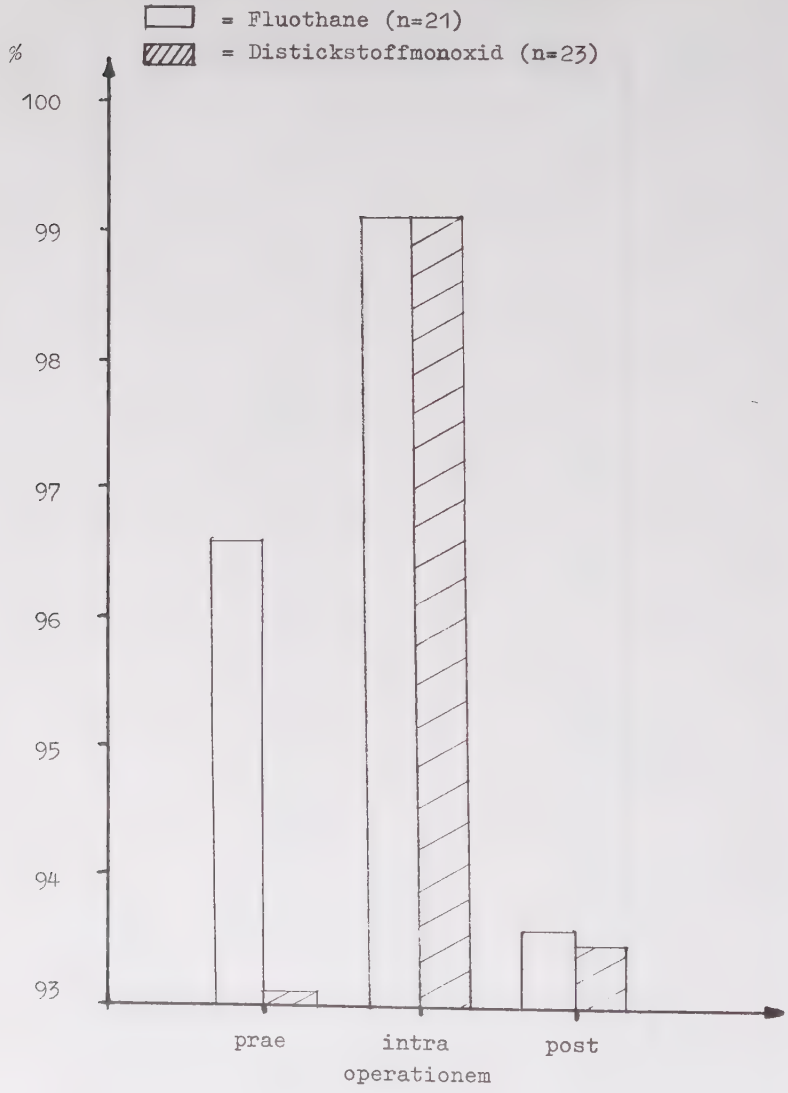
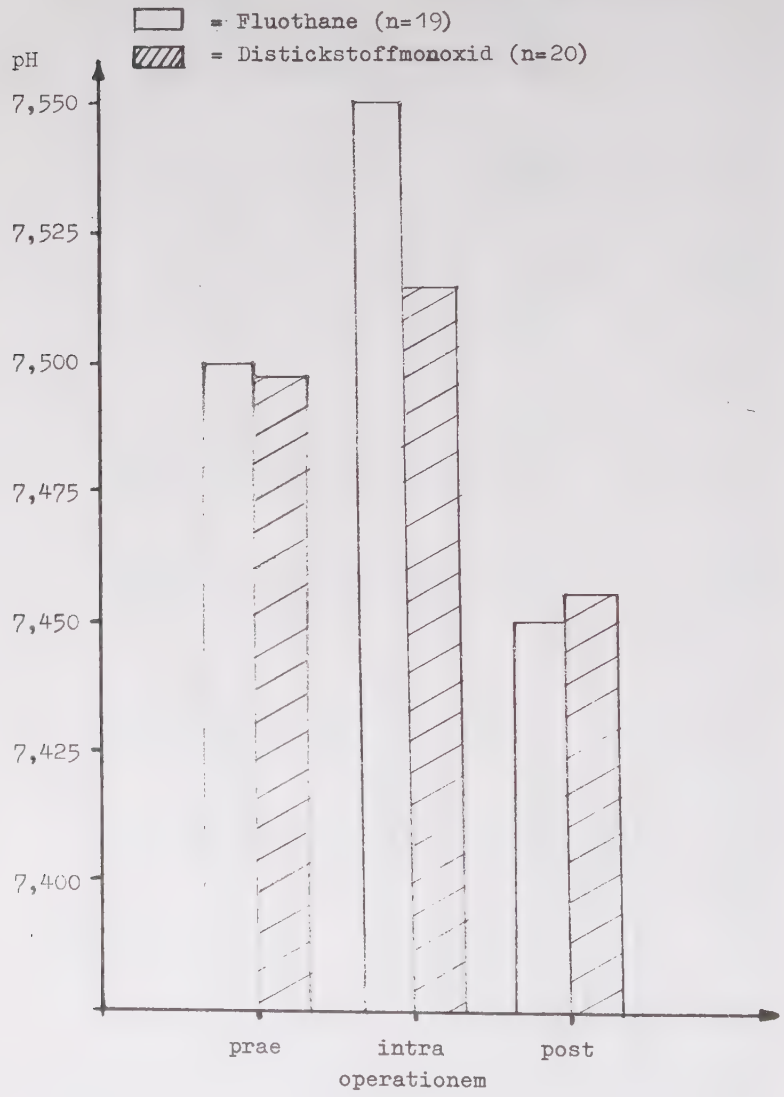


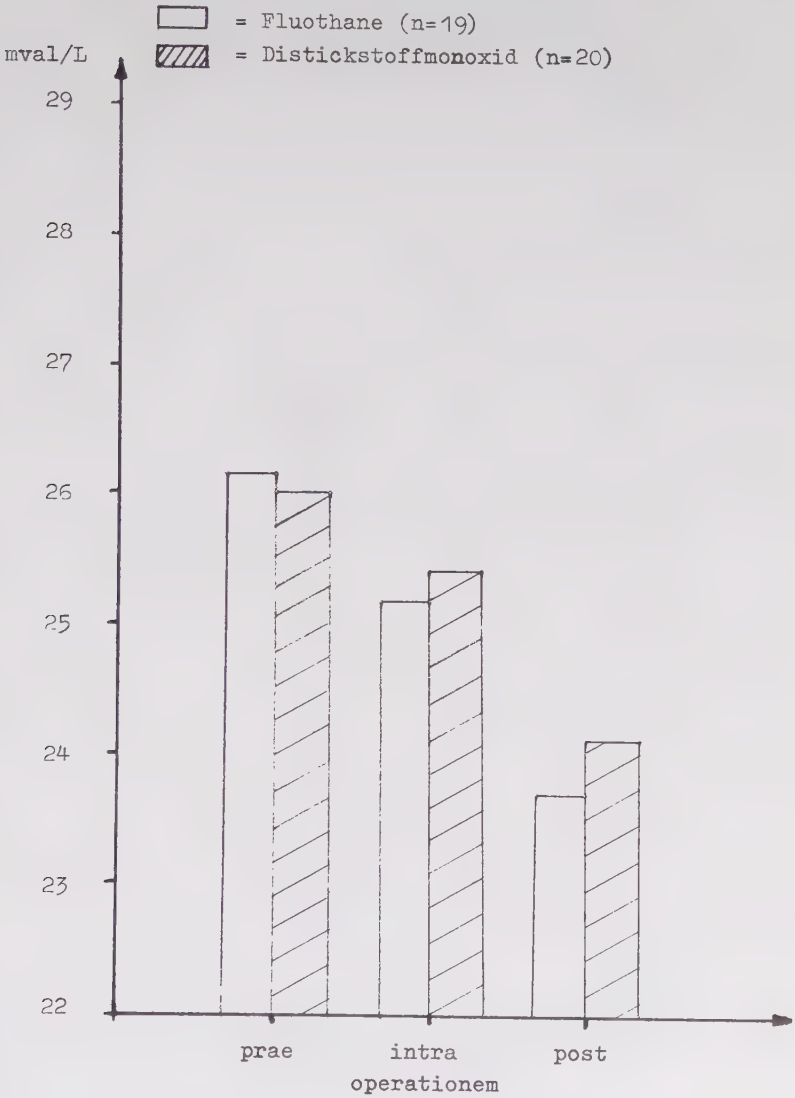
Tabelle 11: Mittelwerte (M) und Standardabweichung (S) der Blutgasanalysewerte der Gruppen 1 und 2 (Fluothane und Distickstoffmonoxid)

2. Sklerosierung	Fluo n=19	N_2O n=2o	Fluo	N_2O	Fluo	N_2O	
	prae		intra		post		
P H	7,5o	7,497	7,55	7,515	7,45	7,455	(M)
	o,o4	o,o34	o,o9	o,o84	o,o3	o,o47	(S)
Standard Bi.-Ka.	26,15	26,o	25,18	25,4	23,68	24,1	(M)
	2,5	2,1	2,6	2,4	2,o2	2,5	(S)
B. E.	+2,o3	+1,o9	+o,98	+1,14	−o,52	−o,38	(M)
	2,52	2,32	2,82	2,69	3,oo	2,92	(S)
$p\,C\,O_2$	31,6	31,4	25,8	29,4	32,5	32,2	(M)
	4,4	3,3	7,o	8,9	3,4	5,o	(S)
$p\,O_2$	76,6	75,o	147,7	146,7	67,3	66,6	(M)
	11,4	11,35	6o,2	63,5	1o,2	7,4	(S)
O_2	95,7	95,8	99,o	98,2	92,9	93,1	(M)
	2,6	1,6	1,7	3,5	3,1	2,3	(S)

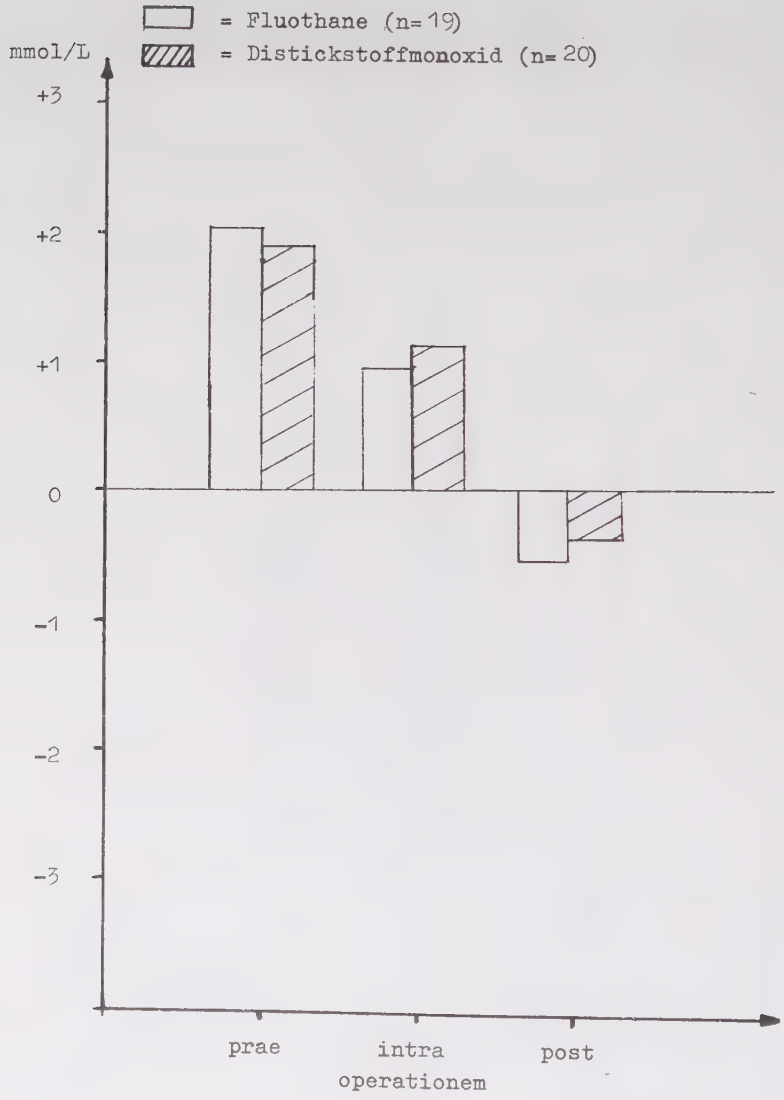
Vergleichende Darstellung von pH-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 2. Sklerosierung



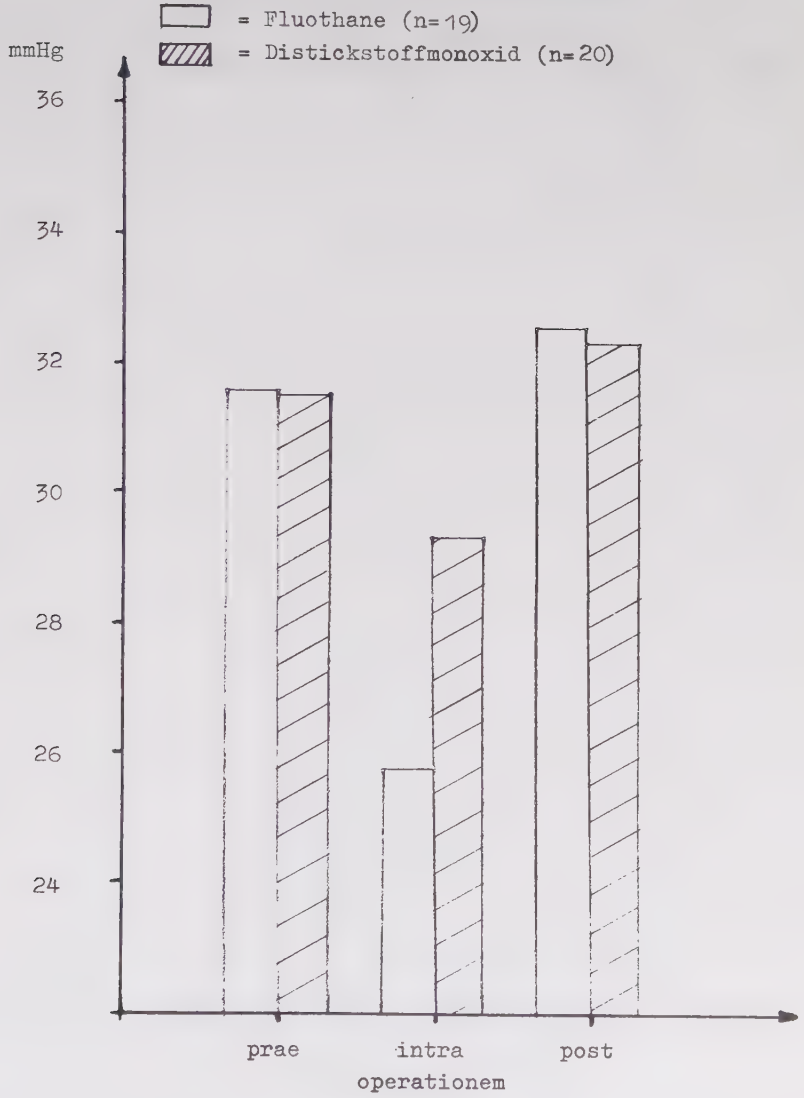
Vergleichende Darstellung von Standard-Bikarbonat-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 2. Sklerosierung



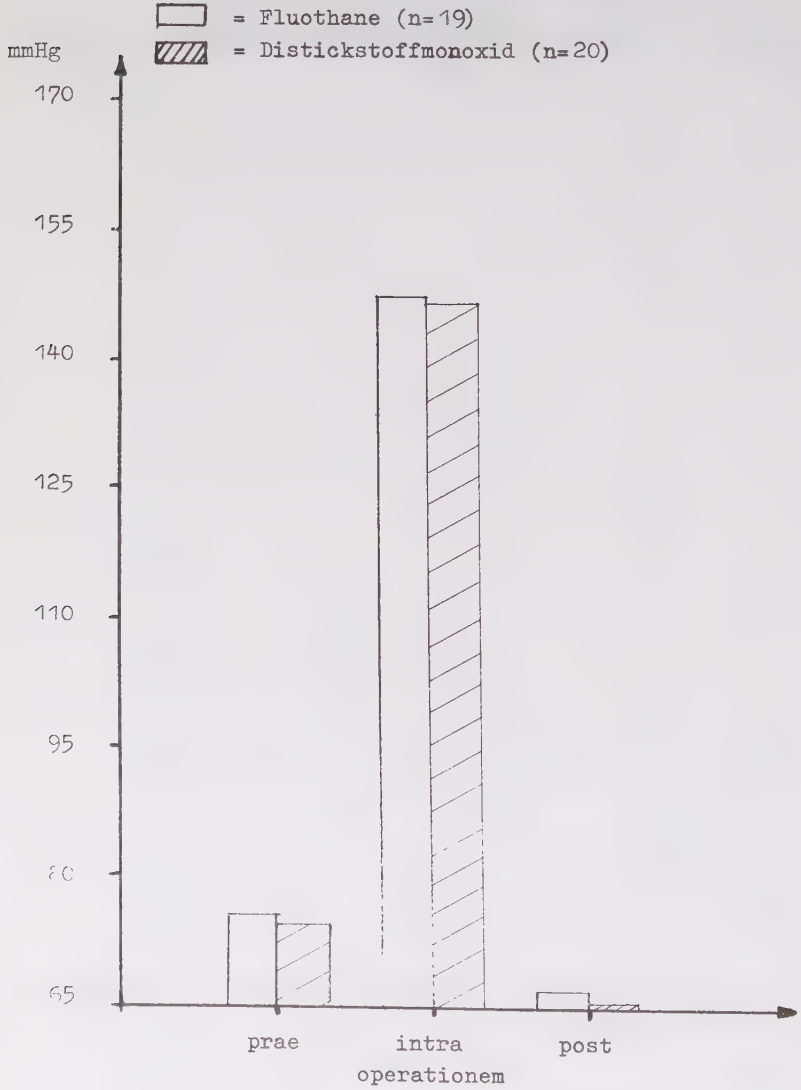
Vergleichende Darstellung von Base-Excess-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 2. Sklerosierung



Vergleichende Darstellung von pCO_2-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 2. Sklerosierung



Vergleichende Darstellung von pO_2-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 2. Sklerosierung



Vergleichende Darstellung von O_2-Sättigungs-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 2. Sklerosierung

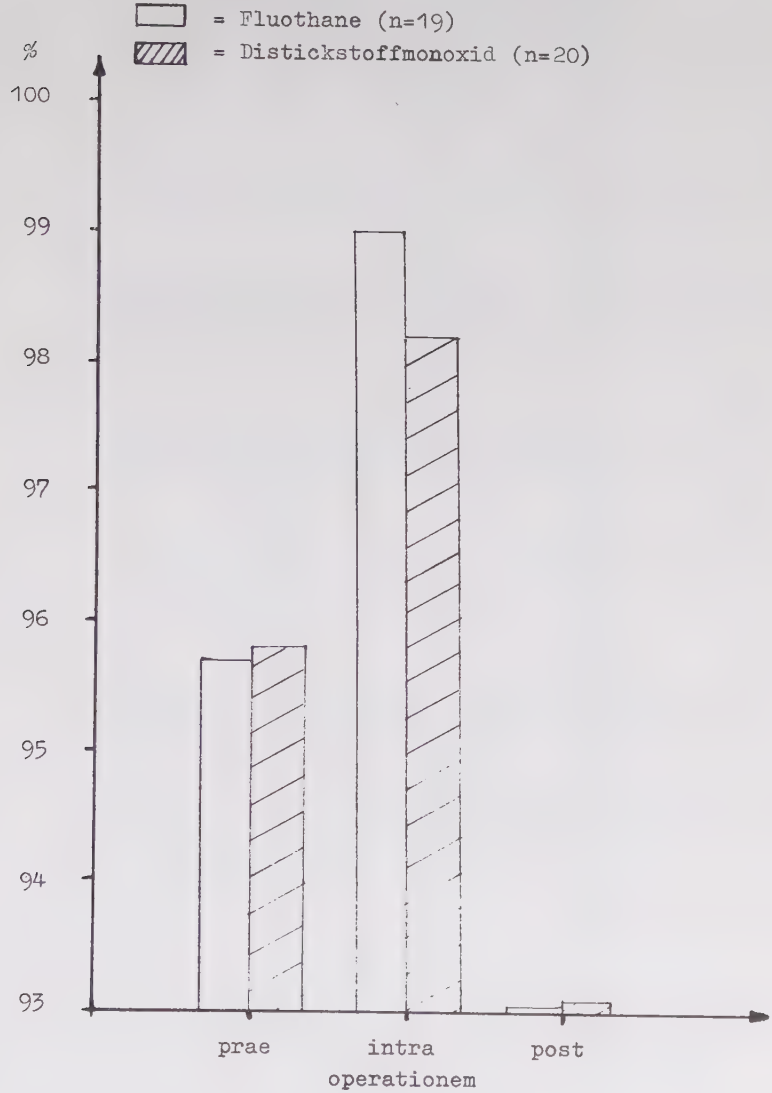
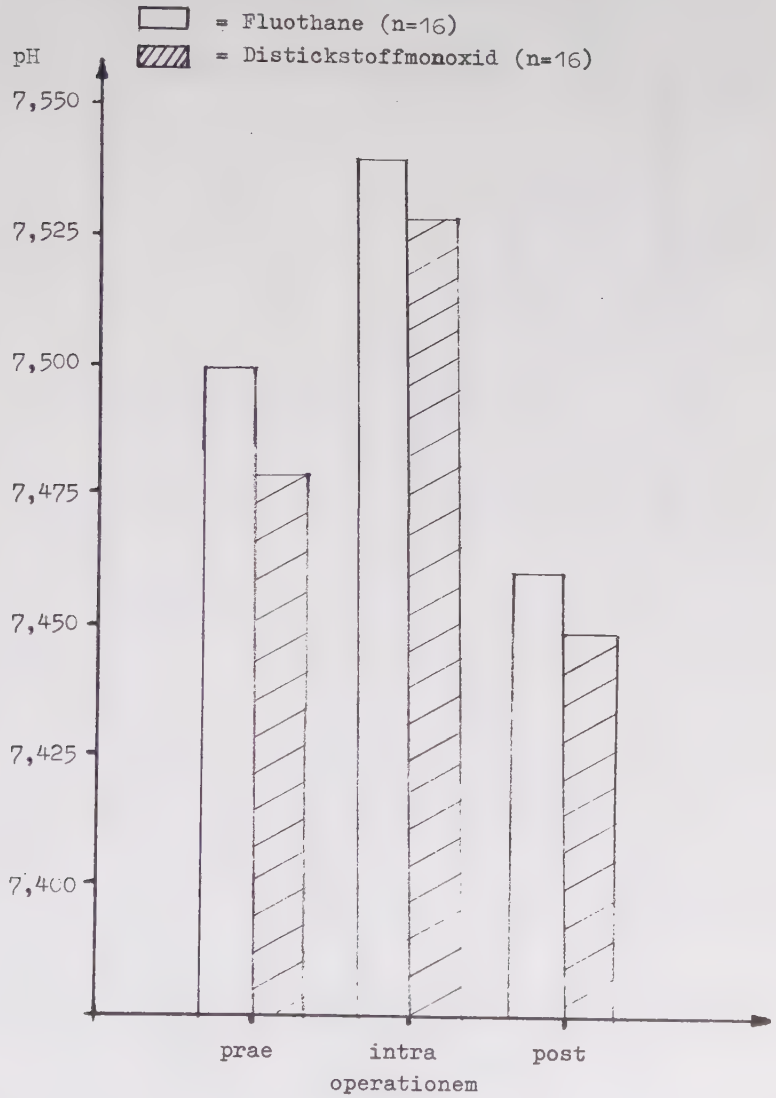


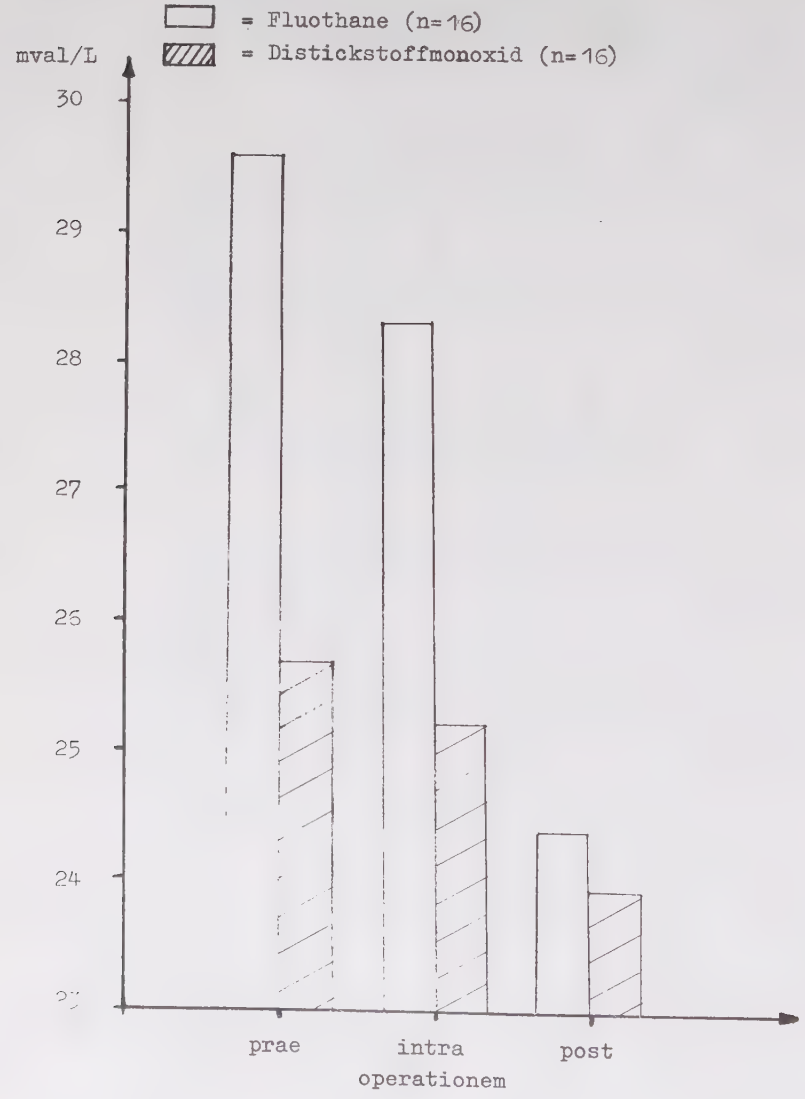
Tabelle 12: Mittelwerte (M) und Standardabweichung (S) der Blutgasanalysewerte der Gruppe 1 und 2 (Fluothane und Distickstoffmonoxid)

3. Sklerosierung	Fluo n=16	N_2O n=16	Fluo	N_2O	Fluo	N_2O	
	prae		intra		post		
P H	7,5o	7,479	7,54	7,528	7,46	7,449	(M)
	o,o4	o,o22	o,o7	o,o55	o,o3	o,o39	(S)
Standard Bi.-Ka.	29,6	25,7	28,3	25,2	24,4	23,9	(M)
	12,7	2,1	12,7	2,4	2,3	2,o	(S)
B. E.	+2,43	+1,55	+1,4o	+o,97	+o,o13	-o,51	(M)
	2,67	2,36	2,41	2,78	2,69	2,37	(S)
P CO_2	32,6	32,7	25,5	27,2	32,6	33,4	(M)
	3,4	3,7	4,4	6,o	3,9	5,2	(S)
P O_2	77,3	76,7	137,1	165,3	7o,4	69,4	(M)
	8,8	1o,9	51,9	59,5	11,3	8,9	(S)
O_2	96,4	95,6	99,o	99,4	93,7	93,5	(M)
	1,2	1,9	1,2	o,95	3,5	2,1	(S)

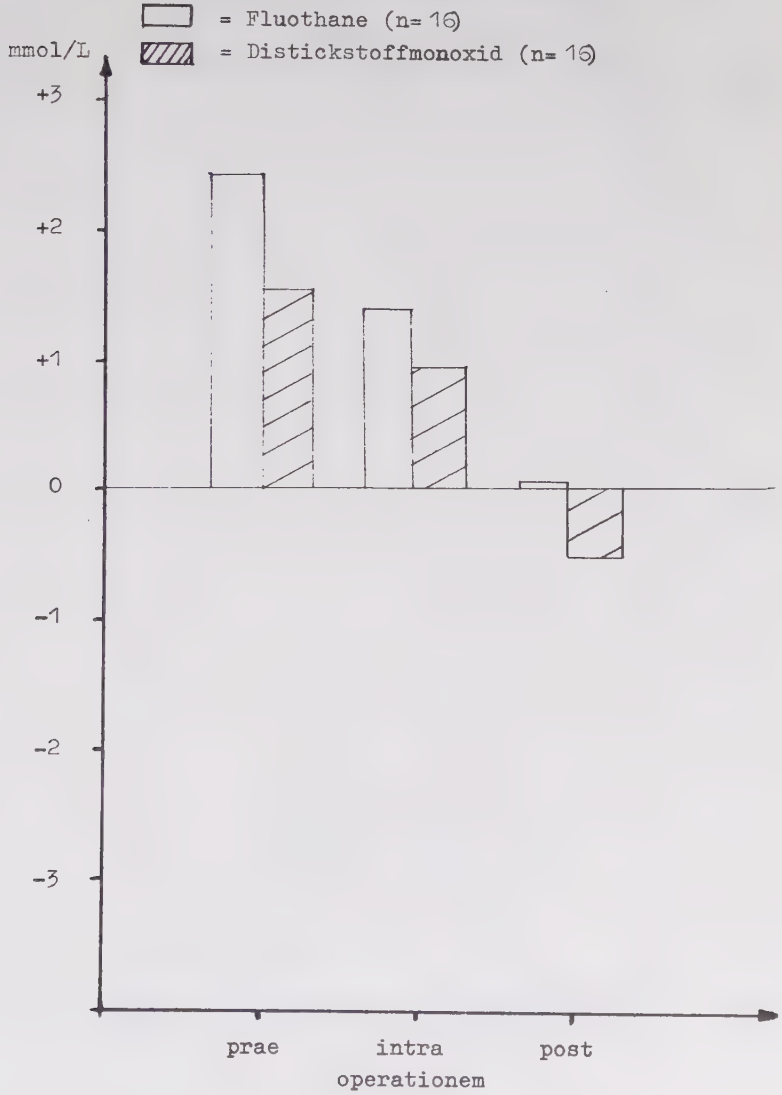
Vergleichende Darstellung von pH-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 3. Sklerosierung



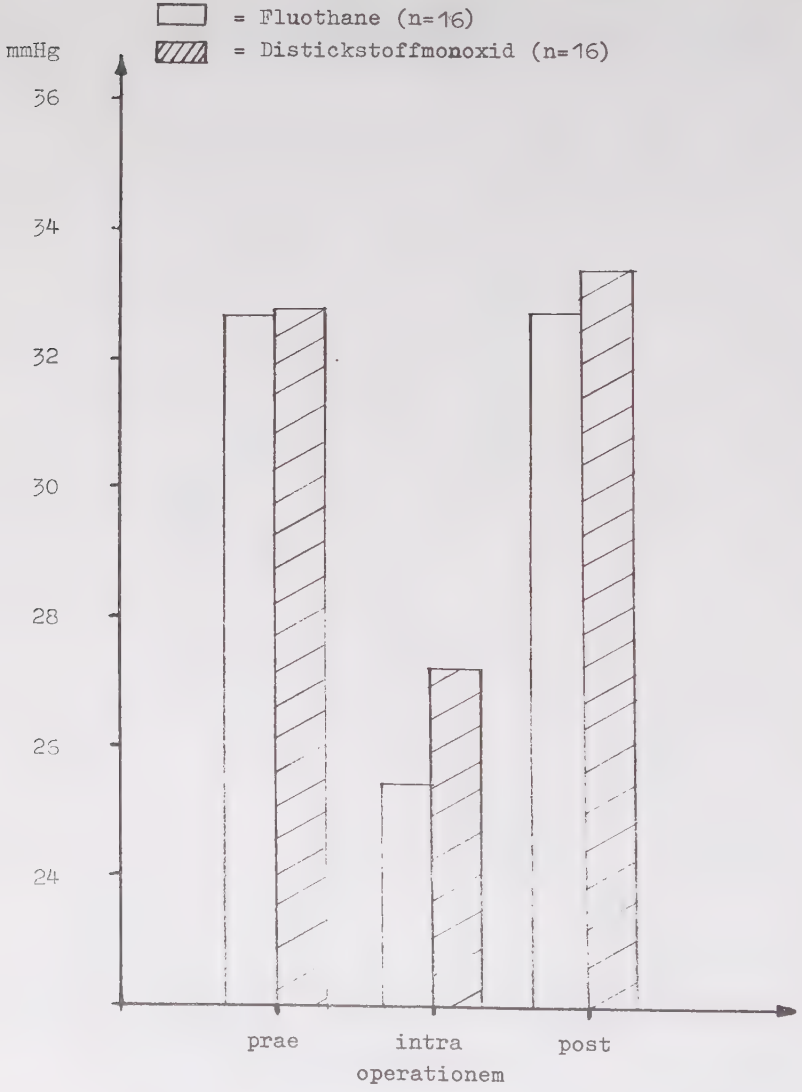
Vergleichende Darstellung von Standard-Bikarbonat-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 3. Sklerosierung



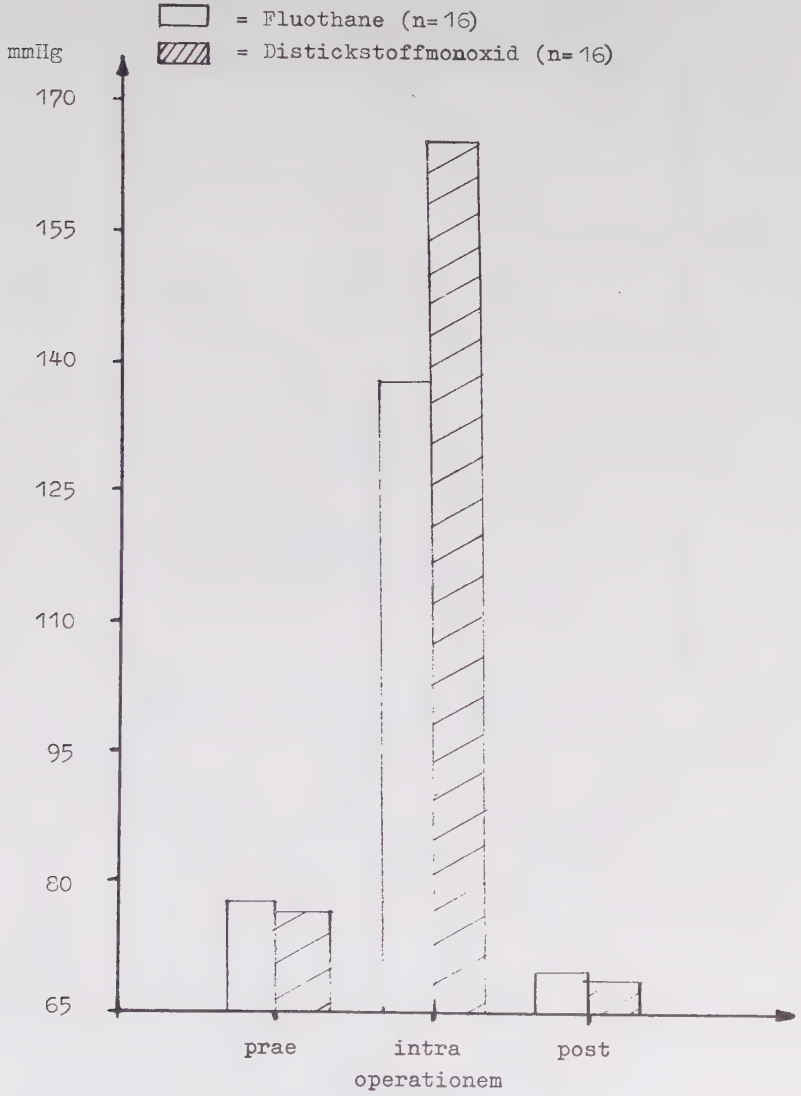
Vergleichende Darstellung von Base-Excess-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 3. Sklerosierung



Vergleichende Darstellung von pCO_2-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 3. Sklerosierung



Vergleichende Darstellung von pO_2-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 3. Sklerosierung



Vergleichende Darstellung von O_2-Sättigungs-Mittelwerten
aus Blutgasanalysen bei der 3. Sklerosierung

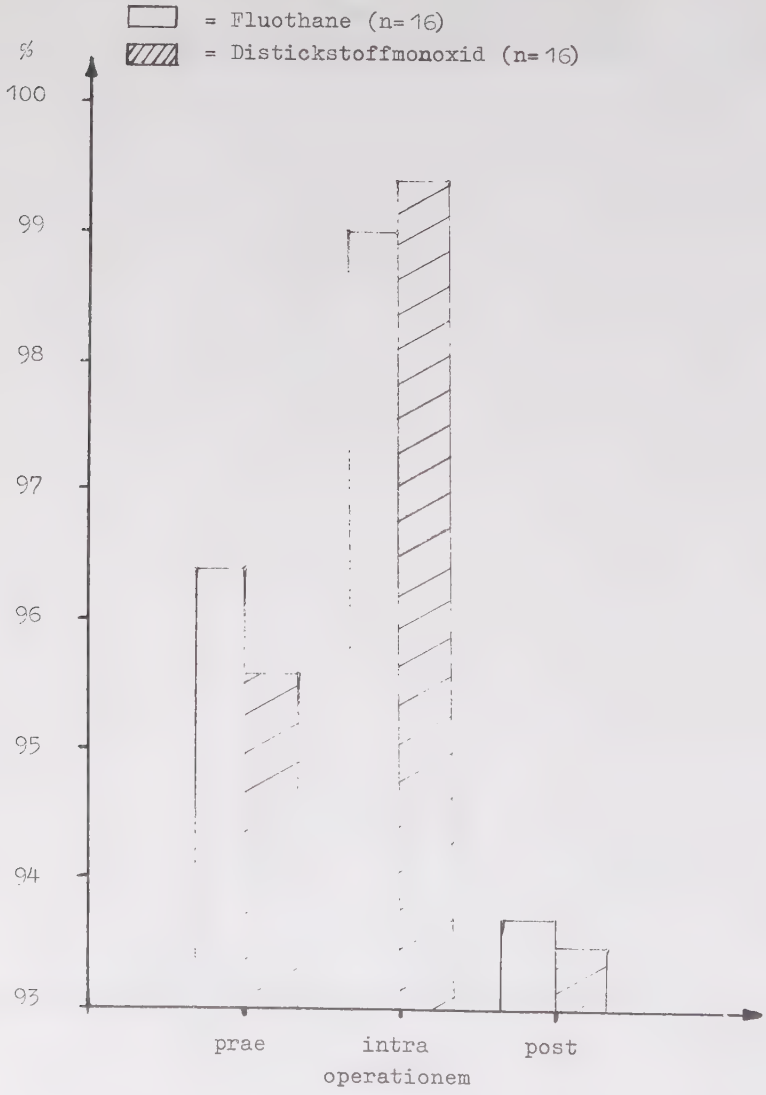
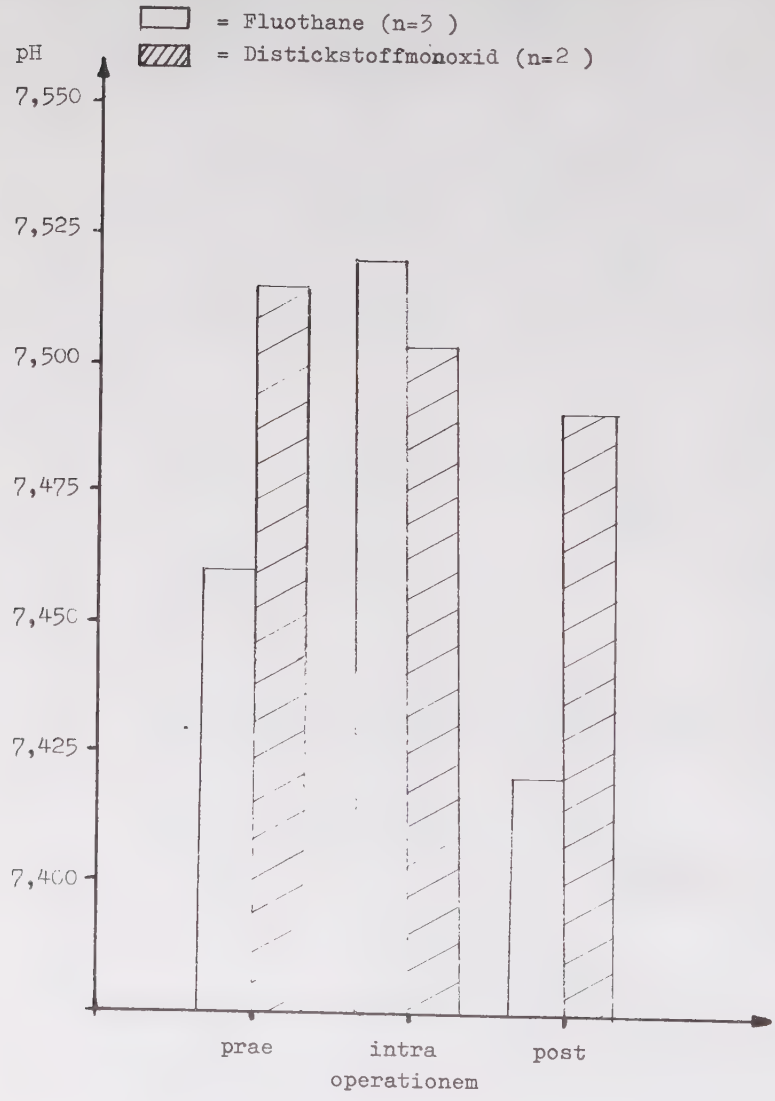


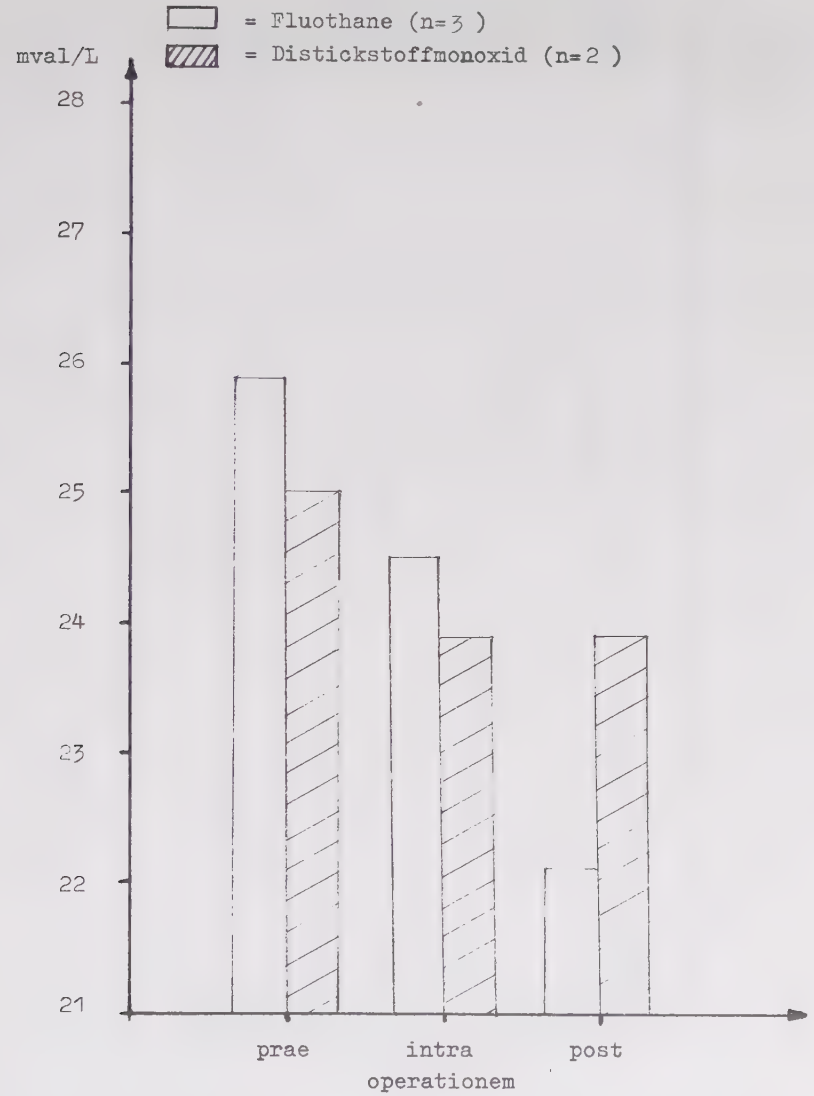
Tabelle 13: Mittelwerte (M) und Standardabweichung (S) der Blutgasanalysewerte der Gruppe 1 und 2 (Fluothane und Distickstoffmonoxid)

4. Sklerosierung	Fluo n=3	N_2O n=2	Fluo	N_2O	Fluo	N_2O	
	prae		intra		post		
p H	7,46	7,515	7,52	7,503	7,42	7,49	(M)
	0,05	0,049	0,05	0,028	0,06	0,047	(S)
Standard Bi.-Ka.	25,9	25,0	24,5	23,9	22,1	23,9	(M)
	1,1	3,95	1,42	2,1	1,1	2,85	(S)
B. E.	+1,85	+0,70	+0,17	−0,50	−2,77	−0,78	(M)
	1,21	4,53	1,52	2,40	1,45	3,2	(S)
PCO_2	35,5	27,9	24,6	27,8	31,8	28,9	(M)
	4,4	1,9	3,4	6,0	5,0	3,7	(S)
PO_2	81,0	71,0	154,0	119,5	70,0	69,3	(M)
	1,7	5,7	61,0	68,6	9,0	4,7	(S)
O_2	96,2	95,8	99,3	97,5	93,7	94,2	(M)
	1,2	2,5	0,8	2,8	1,6	2,8	(S)

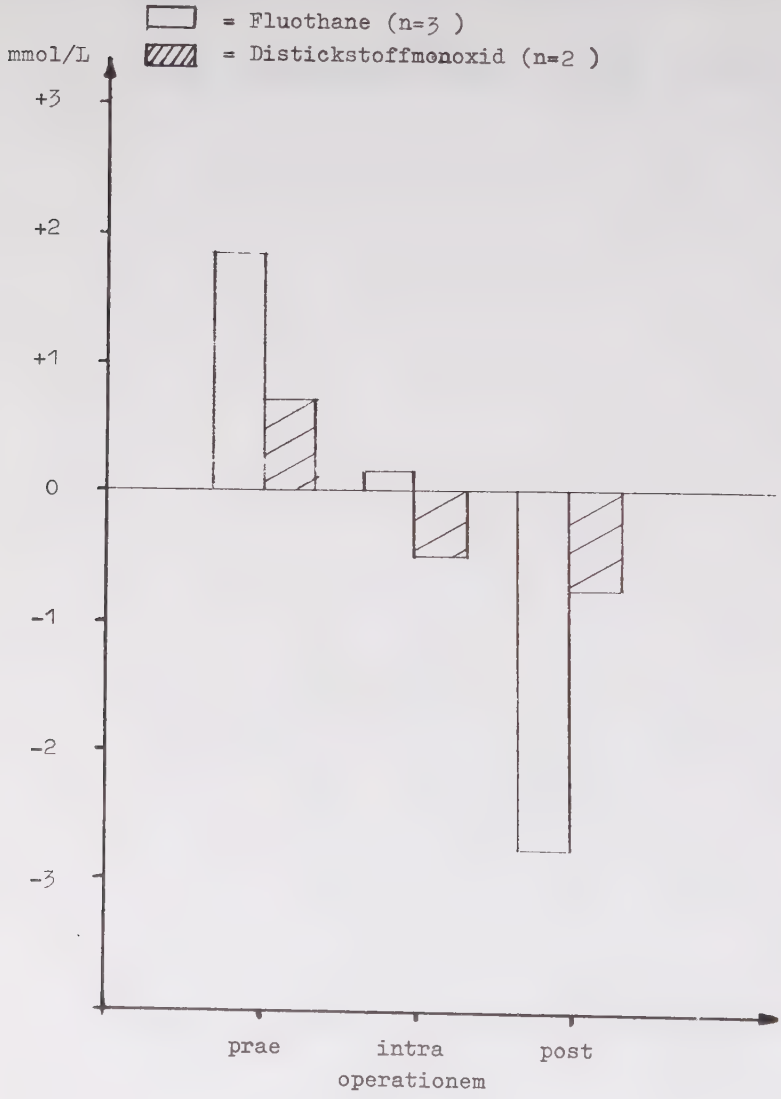
Vergleichende Darstellung von pH-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 4. Sklerosierung



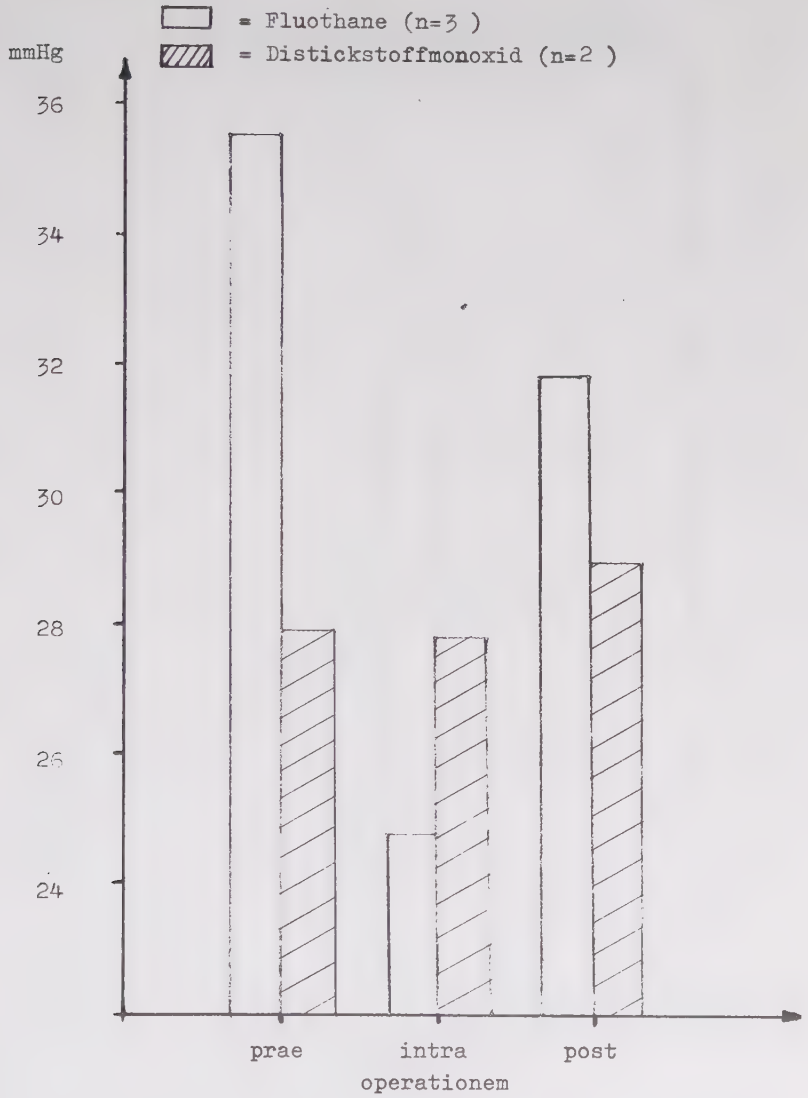
Vergleichende Darstellung von Standard-Bikarbonat-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 4. Sklerosierung



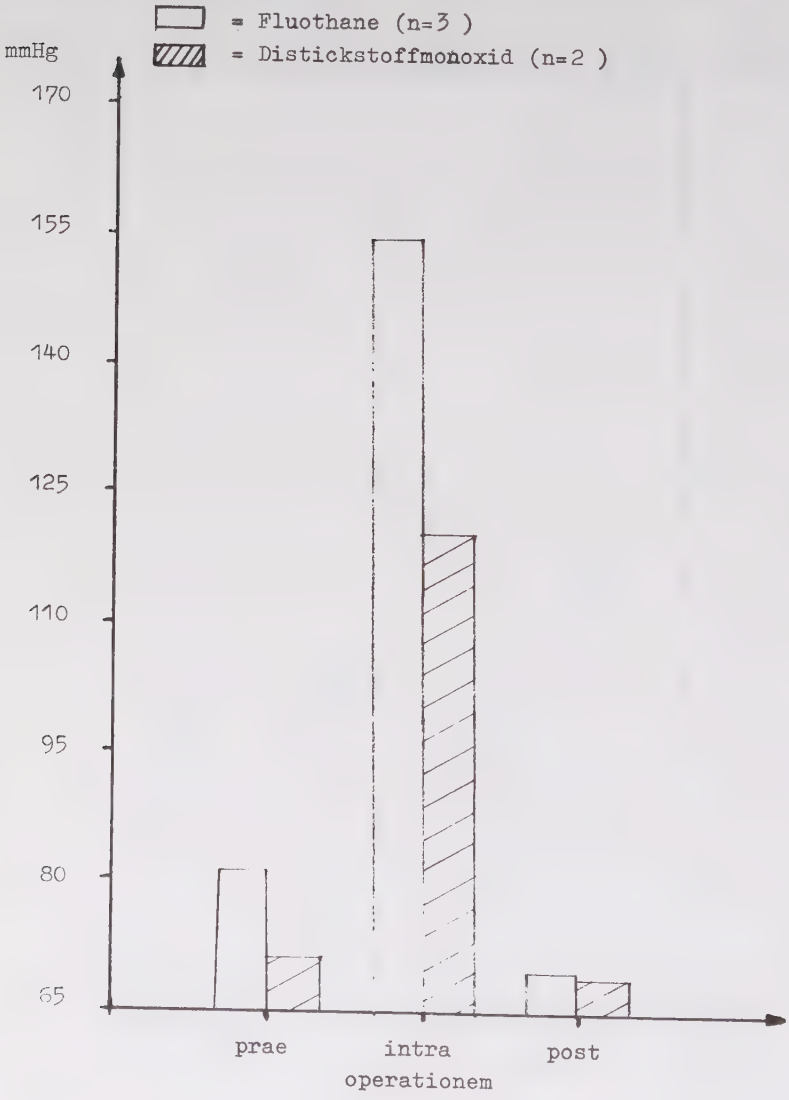
Vergleichende Darstellung von Base-Excess-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 4. Sklerosierung



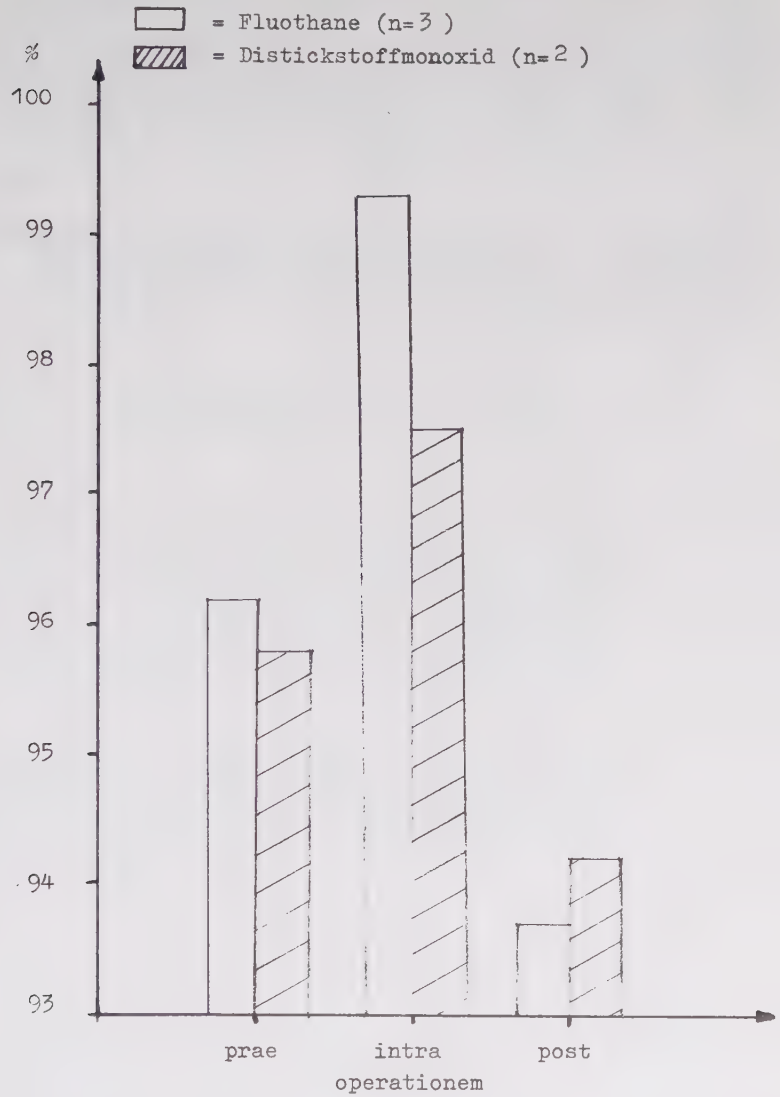
Vergleichende Darstellung von pCO_2-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 4. Sklerosierung



Vergleichende Darstellung von pO_2-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 4. Sklerosierung



Vergleichende Darstellung von O_2-Sättigungs-Mittelwerten aus Blutgasanalysen bei der 4.Sklerosierung



3.4 Statistische Errechnung von Signifikanzen

Die Schwierigkeit an der Herstellung eines entsprechenden Programms lag darin, daß die Werte der Patienten unterschiedlich hoch waren und außerdem in verschiedenen Untergruppen verteilt lagen. Diese Werte galt es unter Berücksichtigung der Untergruppen normal, erhöht und stark erhöht, mit den Werten von den Gruppen 1 und 2 zu vergleichen.

Außerdem mußte ein Programm erstellt werden, das - trotz der relativ geringen Anzahl von Patienten - eine statistisch sichere Aussage macht. Dieses Problem ist gelöst worden durch folgende statistische Maßnahmen:

1.) Die Eingangsdaten wurden logarithmisch verteilt angenommen und wurden auf die Normalverteilung transformiert.

2.) Die Differenz der Mittelwerte der transformierten Stichproben ist gleich Null. Auf die ursprünglichen Daten lautet die Nullhypothese dann:
Das Verhältnis der Medianwerte der den beiden Stichproben (Halothan und Lachgas) zugrundeliegenden Grundgesamtheiten, ist gleich 1.

Das Programm zeigt das Verhältnis der Medianwerte an, und die Wahrscheinlichkeit (in %) dafür, daß die Abweichung des Verhältnisses der Medianwerte von 1 allein durch zufällige Einflüsse zustande kommen kann.

3.5 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse anhand von Signifikanztabellen der Gruppen 1 und 2

In diesen Tabellen ist die Vielzahl der Werte aus beiden Gruppen (1-Fluothane; 2-Distickstoffmonoxid) mit Hilfe eines erstellten Programmes zusammengefaßt worden.

Hieraus ist direkt die Signifikanz in Prozenten ersichtlich.

Dabei muß berücksichtigt werden, daß ein Wert nur signifikant ist, wenn der Prozentsatz unter 5 ist.

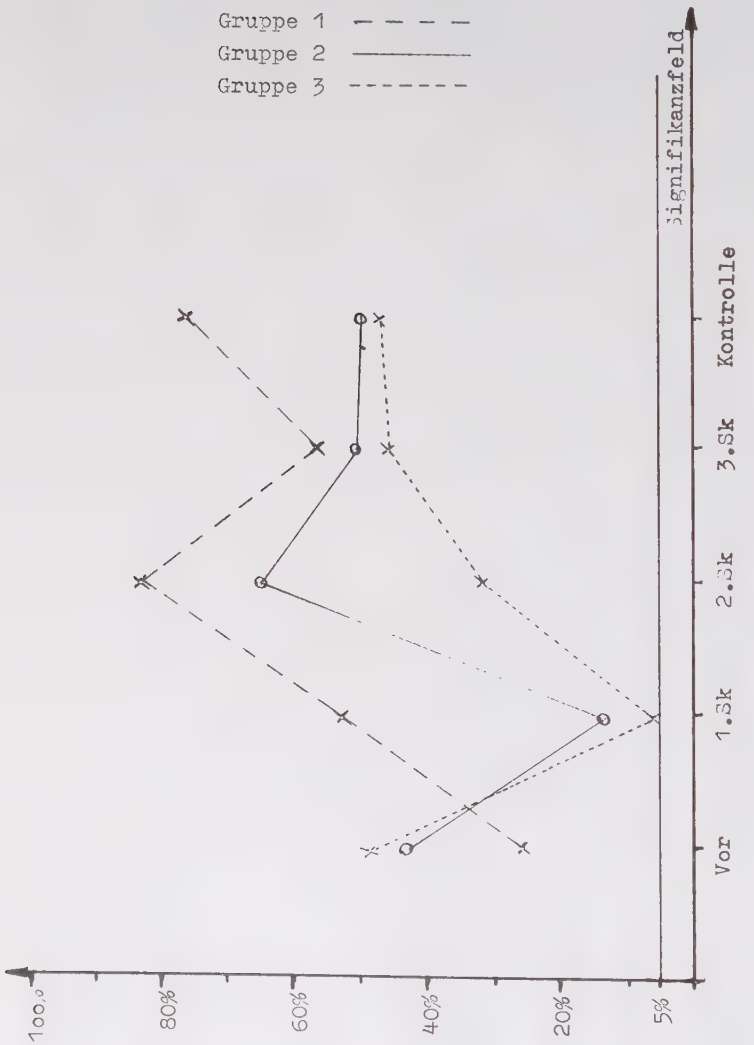
Siehe Tabellen 14 - 17.

Tabelle 14: Signifikanz der Blutgerinnungswerte der Gruppen 1 und 2

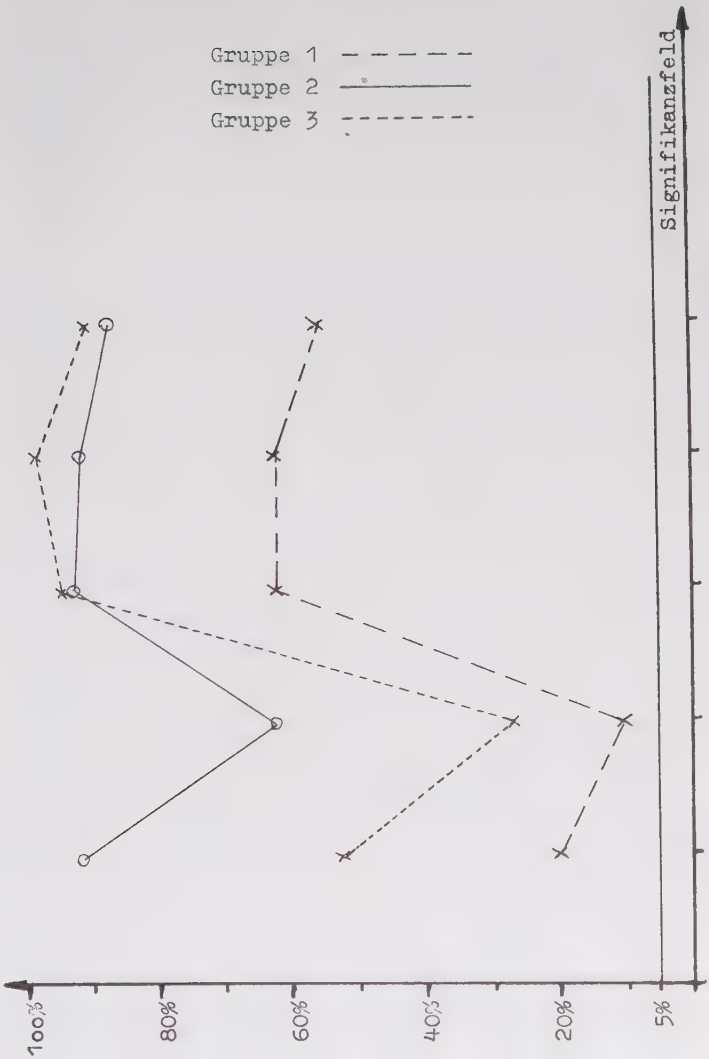
Gruppe 1 normal	vor	1. SK	2. SK	3. SK	4. SK	Nachuntersuchung
Thrombocyten	o,6:1,o 26,3%	1,2:1,o 52,9%	o,9:1,o 83,5%	o,7:1,o 56,6%		o,9:1,o 76,6%
Prothrombin	1,1:1,o 3o,5%	1,2:1,o 11,6%	1,o:1,o 62,8%	o,8:1,o 62,7%		1,o:1,o 56,3%
Faktor V	1,o:1,o 83,2%	1,o:1,o 38,o%	o,8:1,o 36,2%	o,6:1,o 11,4%		o,9:1,o 7o,7%
Faktor X	o,8:1,o 44,4%	1,2:1,o 28,5%	1,1:1,o 79,3%	o,6:1,o 15,o%		1,o:1,o 35,o%
Gruppe 2 erhöht						
Thrombocyten	1,2:1,o 43,4%	1,5:1,o 14,5%	1,2:1,o 65,5%	1,4:1,o 51,2%		1,2:1,o 5o,5%
Prothrombin	1,o:1,o 92,1%	1,o:1,o 62,5%	1,o:1,o 93,1%	1,o:1,o 92,9%		1,o:1,o 88,2%
Faktor V	1,o:1,o 94,3%	1,2:1,o 26,8%	1,o:1,o 89,1%	1,1:1,o 5o,2%		1,o:1,o 52,7%
Faktor X	1,o:1,o 84,6%	1,3:1,o 6,3%	1,o:1,o 94,4%	1,3:1,o 28,5%		1,o:1,o 73,2%

Gruppe 3 stark erhöht	vor	1. SK	2. SK	3. SK	4. SK	Nachuntersuchung
Thrombocyten	1,2=1,o	1,5=1,o	1,3=1,o	1,o=1,o		1,2:1,o
	49%	6,2%	32,2%	46,1%		47,9%
Prothrombin	1,o=1,o	1,1=1,o	1,o=1,o	1,o=1,o		1,o:1,o
	53,4%	27,6%	95,3%	98,8%		91,8%
Faktor V	1,o=1,o	1,3=1,o	1,1=1,o	1,1=1,o		1,o:1,o
	83,9%	8,7%	5o,5%	7,3%		6o,76%
Faktor X	1,o=1,o	1,2=1,o	1,o=1,o	1,3=1,o		1,o:1,o
	88,7%	9,4%	96,5%	15,4%		65,6%

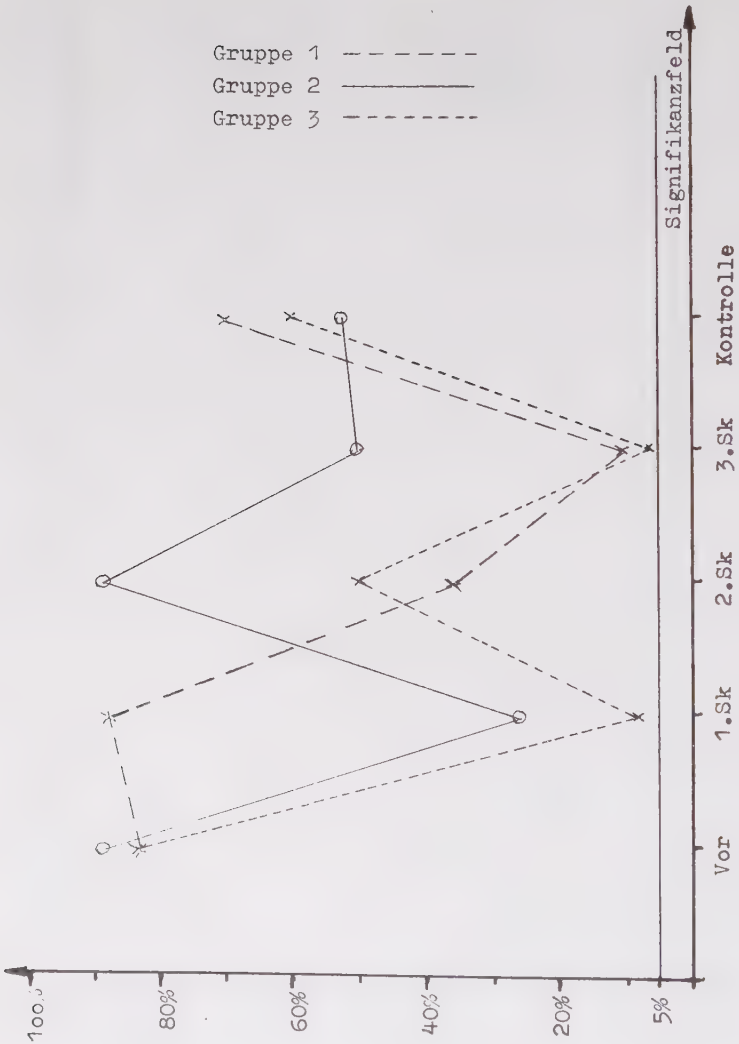
Signifikanzgraphik der Gruppen I und II
Thrombocyten



Signifikanzgraphik der Gruppen I und II
Prothrombin



Signifikanzgraphik der Gruppen I und II
Faktor V



ignifikanzgraphik der Gruppen I und II
Faktor X

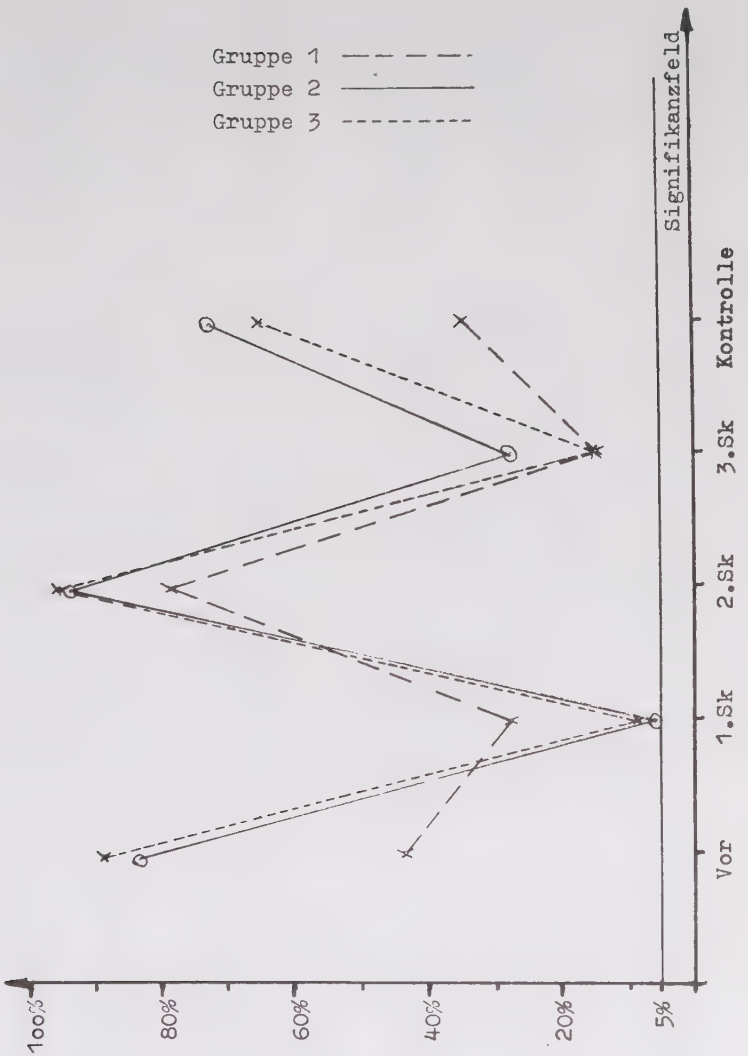
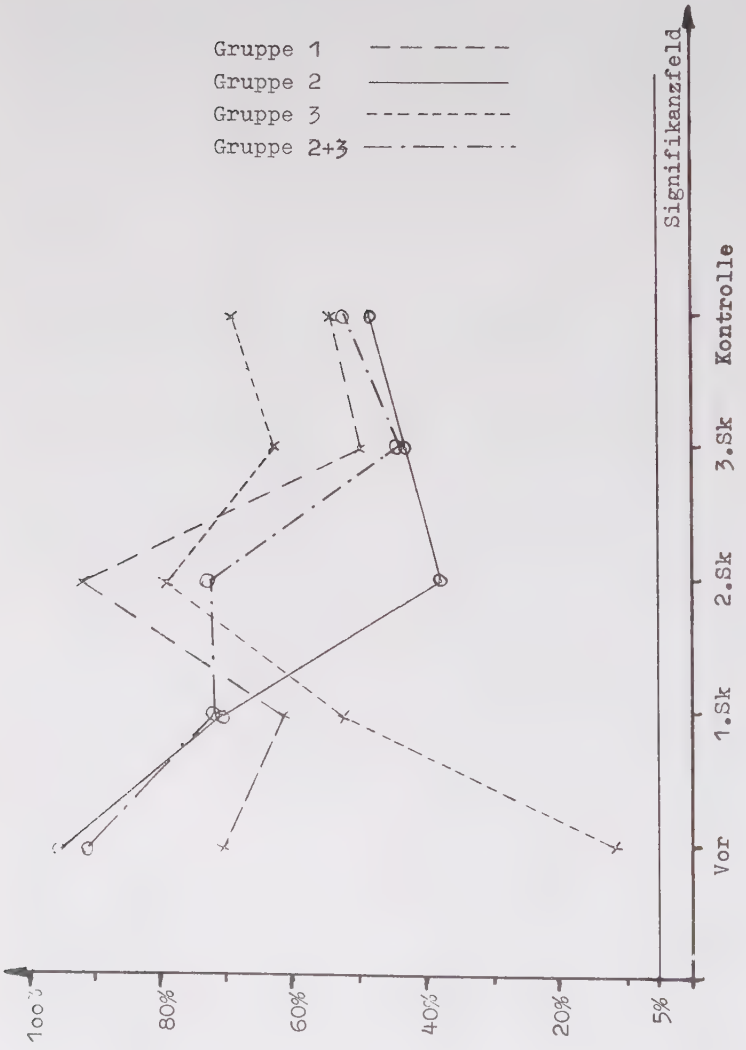


Tabelle 15: Signifikanz der Leberfunktionsproben der Gruppe 1 und 2

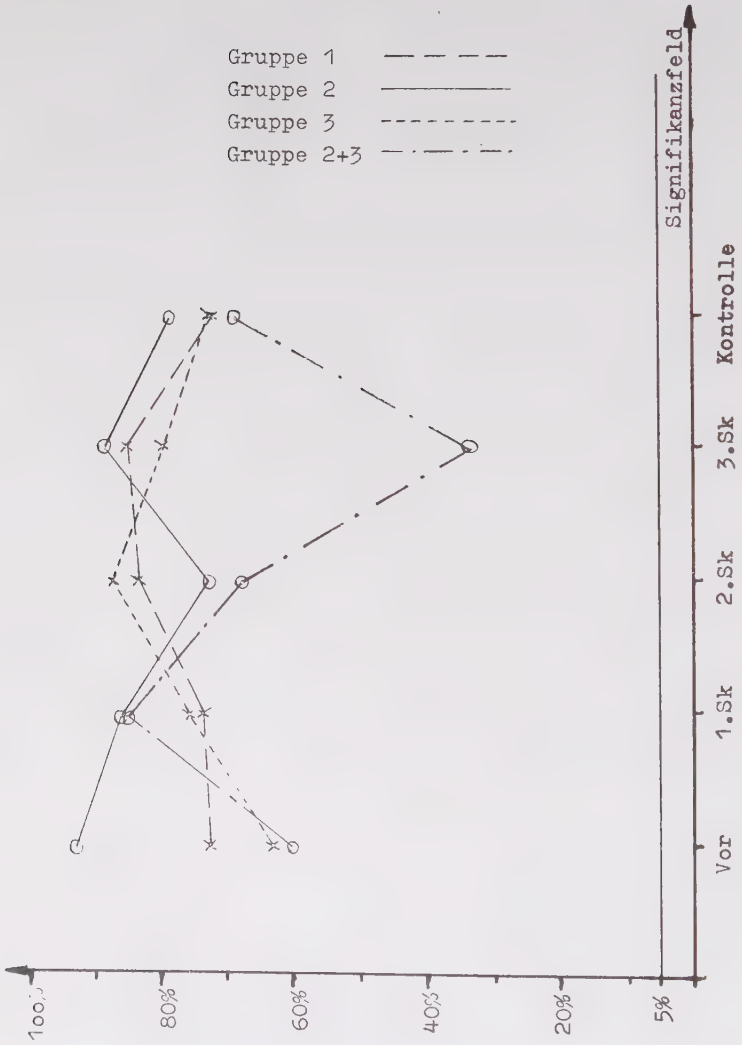
Gruppe 1 normal	vor	1. SK	2. SK	3. SK	4. SK	Nachuntersuchung
Cholinesterase im Serum	1,o:1,o 7o,8%	1,3:1,o 61,8%	1,1:1,o 92,4%	1,7:1,o 5o,4%		1,4:1,o 54,9%
Bilirubin im Serum	1,o:1,o 98,6%	1,1:1,o 69,3%	o,7:1,o 38,9%	o,7:1,o 53,1%		1,o:1,o 42,8%
Gesamtcholesterin	o,9:1,o 72,7%	o,9:1,o 74,6%	1,o:1,o 84,8%	1,o:1,o 86,2%		1,o:1,o 72,2%
Alpha-Amylase	o,9:1,o 83,4%	1,5:1,o 46,o%	1,6:1,o 19,5%	1,4:1,o 8,7%		1,3:1,o 2o,7%
Gruppe 2 erhöht						
Cholinesterase im Serum	1,o:1,o 95,6%	1,1:1,o 7o,6%	o,8:1,o 38,5%	1,1:1,o 43,4%		o,9:1,o 44,3%
Bilirubin im Serum	1,4:1,o 33,7%	1,1:1,o 77,1%	o,8:1,o 44,4%	o,6:1,o 47,7%		o,9:1,o 43,2%
Gesamtcholesterin	1,o:1,o 93,3%	1,o:1,o 86,5%	o,9:1,o 72,9%	1,o:1,o 89,2%		1,o:1,o 79,2%
Alpha-Amylase	o,7:1,o 1o,1%	o,7:1,o 1,6%	1,3:1,o 4o,3%	1,3:1,o 25,o%		1,2:1,o 3o,2%

Gruppe 3 stark erhöht	vor	1. SK	2. SK	3. SK	4. SK	Nachuntersuchung
Cholinesterase	o,8:1,o	o,9:1,o	o,9:1,o	1,2:1,o		1,1:1,o
im Serum	12,1%	52,6%	79,7%	63,7%		69,8%
Bilirubin im Serum	o,7:1,o	1,3:1,o	o,9:1,o	1,3:1,o		1,1:1,o
	52,9%	56,o%	83,5%	67,2%		77,2%
Gesamtcholesterin	o,9:1,o	1,1:1,o	1,o:1,o	1,1:1,o		1,o:1,o
	63,4%	76,2%	87,7%	8o,5%		72,9%
Alpha-Amylase	1,3:1,o	1,o:1,o	o,8:1,o	o,8:1,o		o,9:1,o
	57,1%	89,7%	37,5%	33,5%		4o,1%
Gruppe 2 und 3						
Cholinesterase	1,o=1,o	1,1=1,o	o,9=1,o	1,2=1,o		1,o:1,o
im Serum	91,8%	72,3%	73,7%	44,3%		52,8%
Bilirubin im Serum	1,o=1,o	1,1=1,o	o,8=1,o	1,o=1,o		1,o:1,o
	99,1%	52,7%	48,3%	98,6%		82,3%
Gesamtcholesterin	1,1=1,o	1,o=1,o	o,9=1,o	o,7=1,o		1,o:1,o
	6o,6%	85,5%	68,4%	33,7%		69,2%
Alpha-Amylase	o,9=1,o	o,8=1,o	1,o=1,o	1,1=1,o		1,o:1,o
	44,3%	17,6%	99,5%	73,8%		61,5%

Signifikanzgraphik der Gruppen I und II
Cholinesterase i.S.



Signifikanzgraphik der Gruppen I und II
Gesamtcholesterin



Signifikanzgraphik der Gruppen I und II
Alpha - Amylase

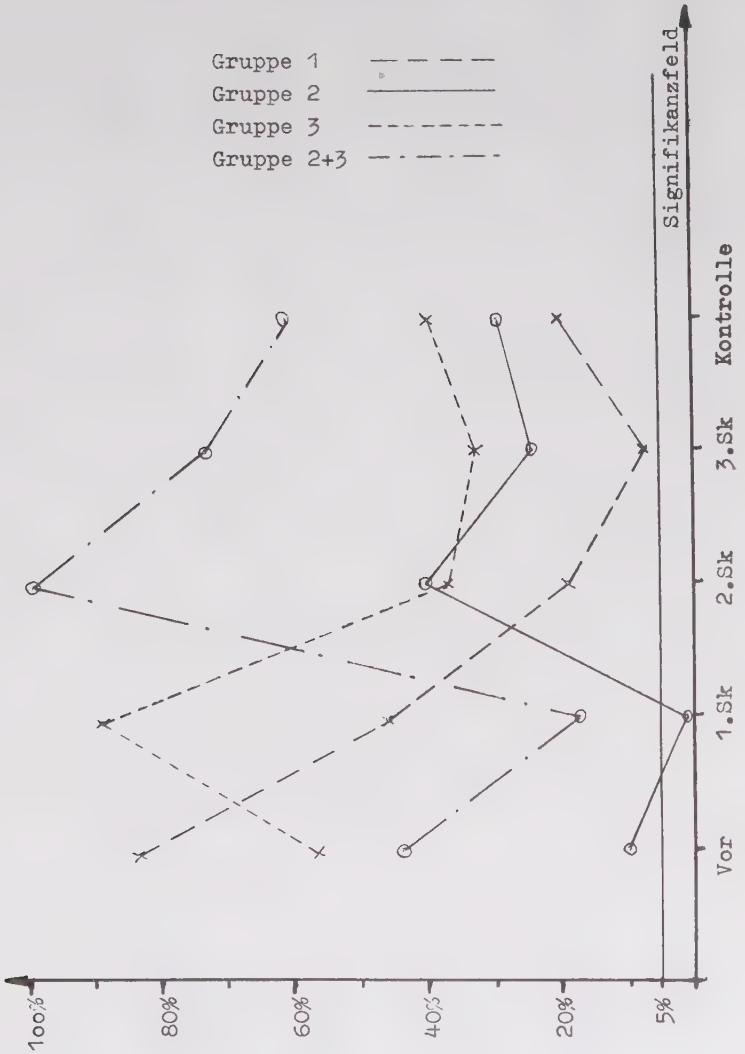
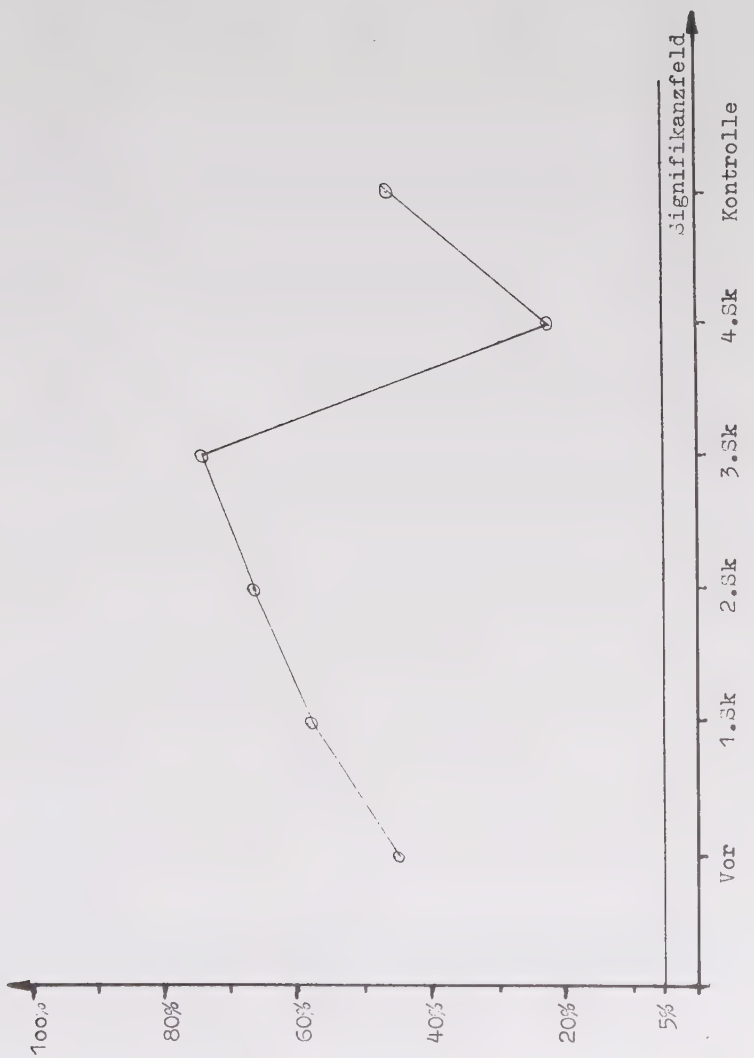


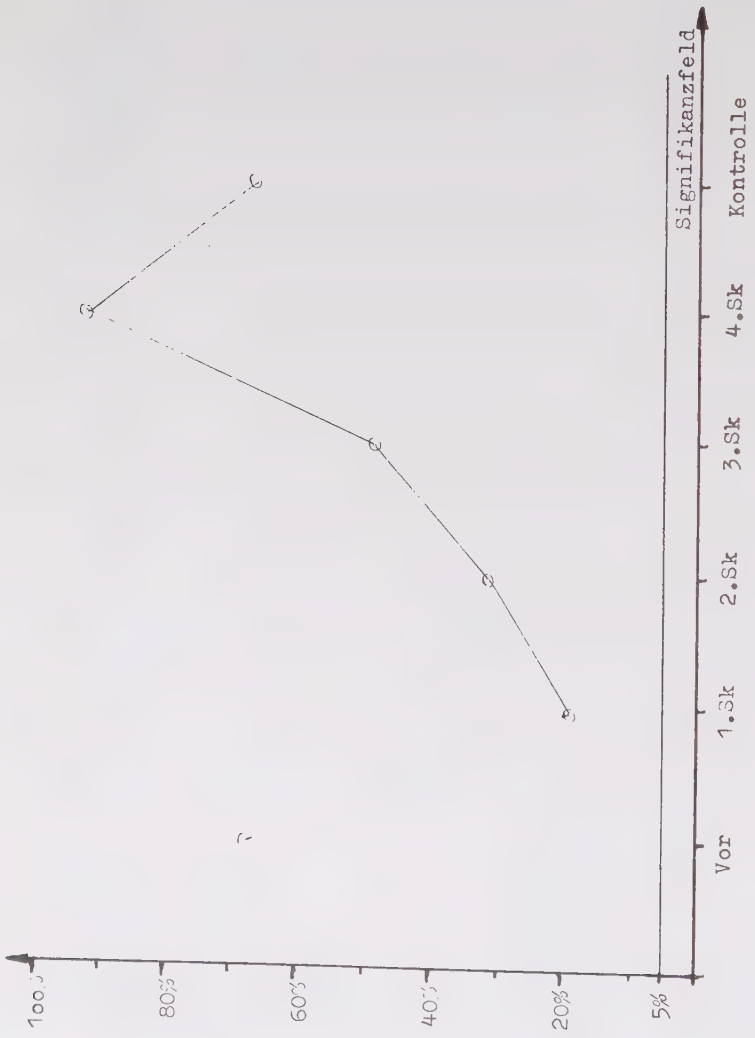
Tabelle 16: Signifikanz der Elektrophoresewerte der Gruppen 1 und 2

Gruppe 1 normal	vor	1. SK	2. SK	3. SK	4. SK	Nachuntersuchung
Albumin	1,o=1,o	1,o=1,o	1,o=1,o	1,o=1,o	1,2=1,o	1,1:1,o
	45,4%	58,8%	67,o%	75,o%	23,7%	47,2%
Alpha$_1$ Globulin	1,o=1,o	1,1=1,o	1,1=1,o	1,1=1,o	1,o=1,o	1,o:1,o
	68 %	19,6%	32,o%	49,6%	93,4%	67,2%
Alpha$_2$ Globulin	1,o=1,o	1,1=1,o	1,o=1,o	o,9=1,o	o,8=1,o	o,9:1,o
	68,o%	24,3%	82,1%	21,6%	26,1%	32,8%
ß Globulin	1,o=1,o	1,o=1,o	1,o=1,o	1,o=1,o	o,9=1,o	1,o:1,o
	83,3%	55,5%	8o,9%	99,9%	53,5%	32,7%
y Globulin	1,o=1,o	1,o=1,o	1,1=1,o	1,1=1,o	o,8=1,o	1,o:1,o
	69,3%	98,7%	54,1%	41,1%	49,2%	47,2%
Albumin/Globulin	o,9=1,o	1,o=1,o	o,9=1,o	1,o=1,o	1,5=1,o	1,1:1,o
Quotient	49,6%	61,o%	56,3%	83,1%	17,9%	29,7%
Gesamteiweiß	1,o=1,o	1,o=1,o	1,o=1,o	1,o=1,o	o,9=1,o	1,o:1,o
	9o,o%	57,3%	53,5%	55,5%	53,3%	54,o%

Signifikanzgraphik der Gruppen I und II
Albumin

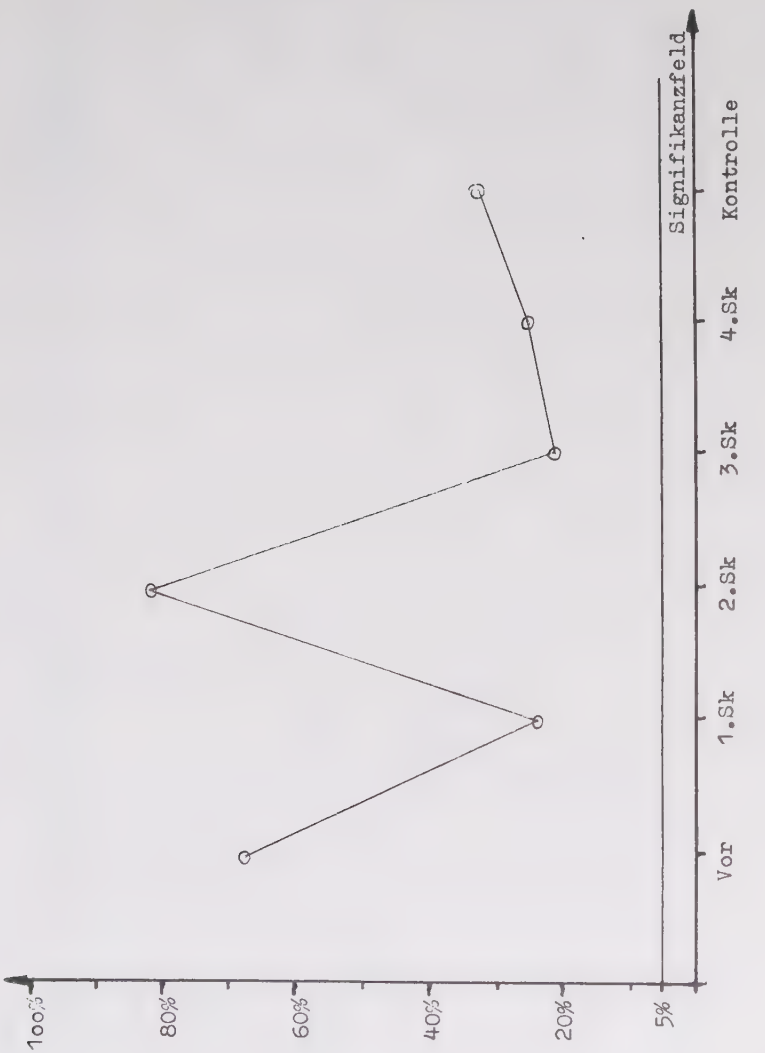


Signifikanzgraphik der Gruppen I und II
Alpha 1 - Globulin

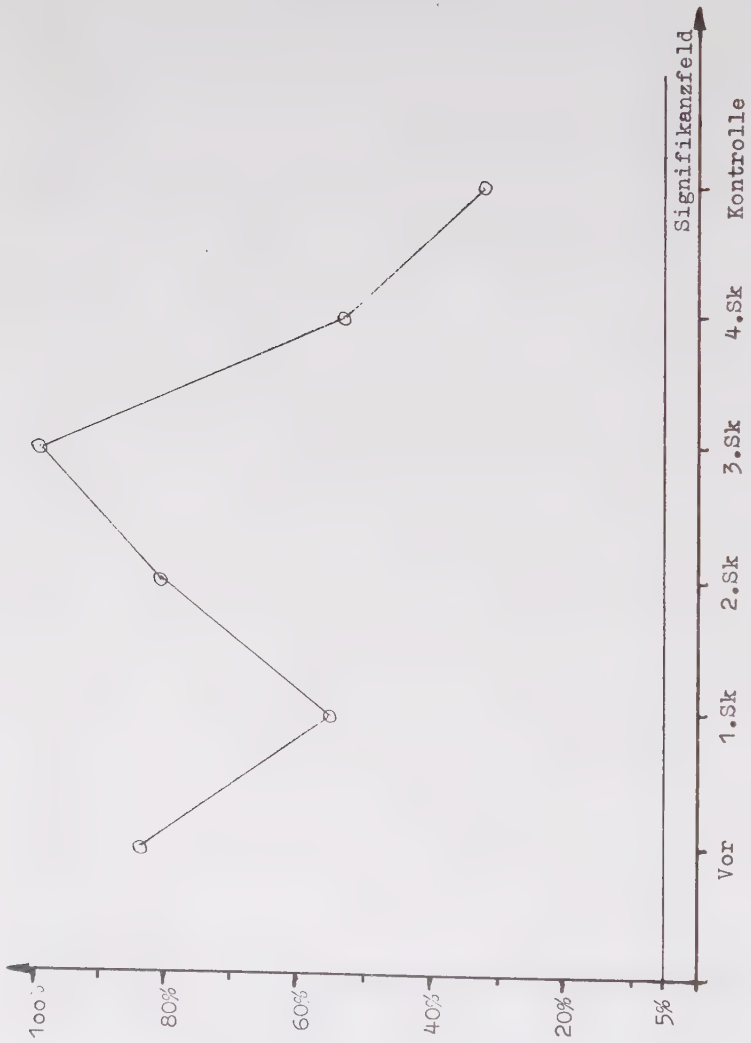


Signifikanzgraphik der Gruppen I und II

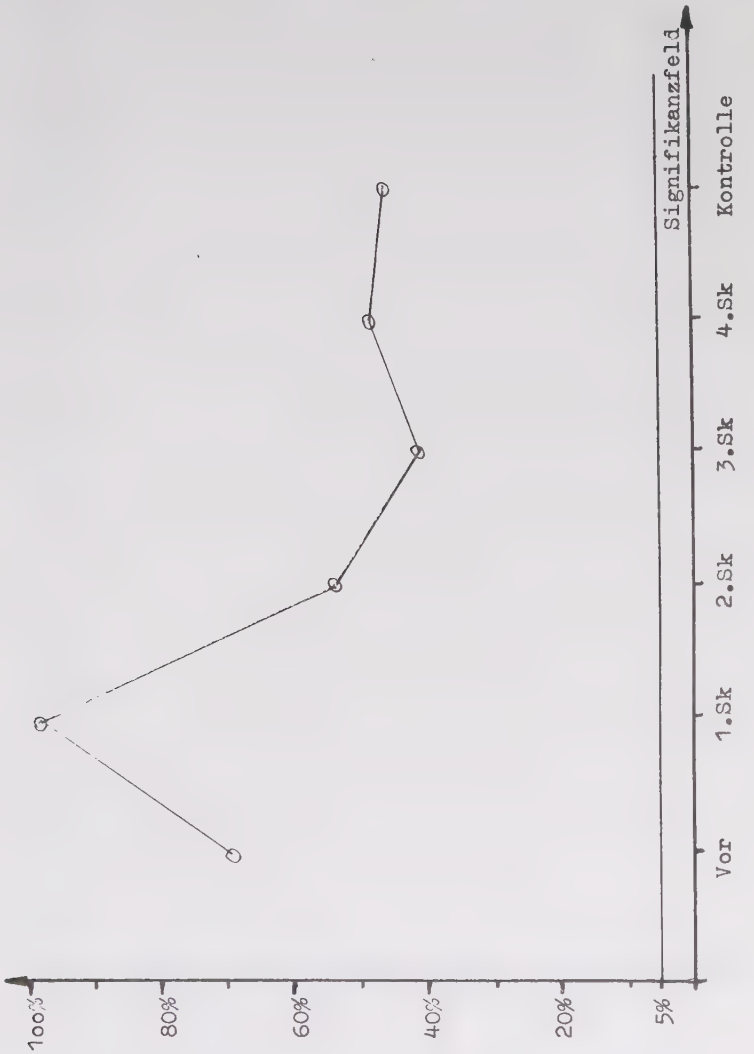
Alpha2 - Globulin



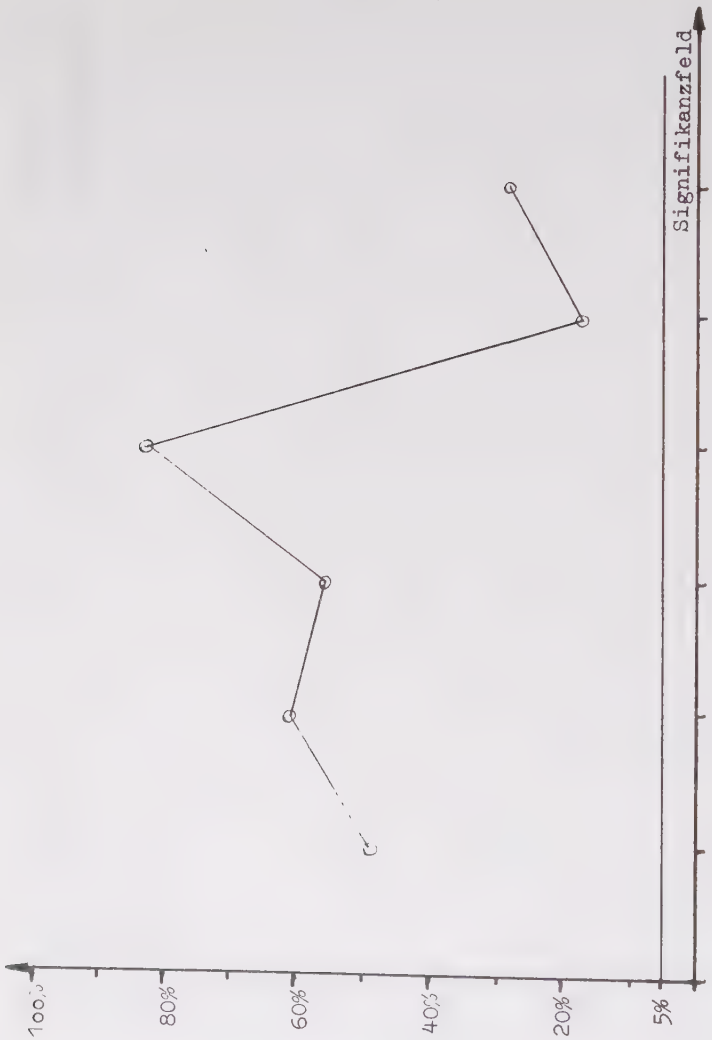
Signifikanzgraphik der Gruppen I und II
ß - Globulin



Signifikanzgraphik der Gruppen I und II
y - Globulin



Signifikanzgraphik der Gruppen I und II
Albumin/Globulin Quotient



Signifikanzgraphik der Gruppen I und II
Gesamteiweiß

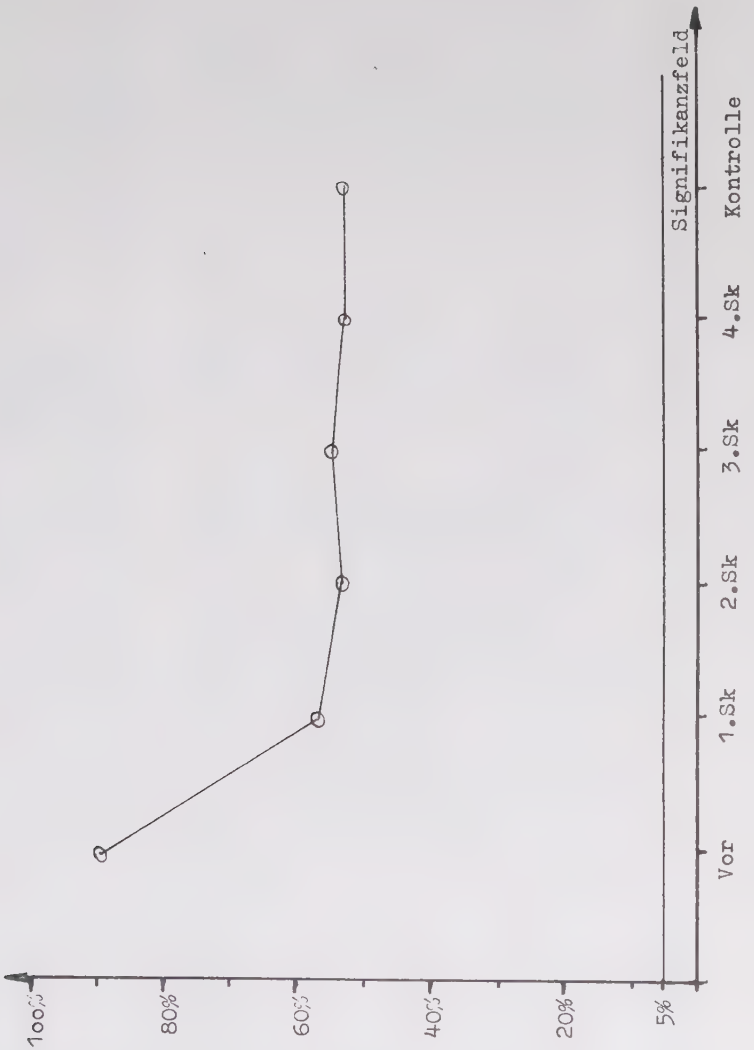


Tabelle 17: Signifikanz der Transaminasenwerte der Gruppen 1 und 2

Gruppe 1 normal	vor	1. SK	2. SK	3. SK	4. SK	Nachuntersuchung
Alkalische Phospha-	1,1:1	1,o:1,o	1,o:1,o	o,9:1,o		1,o:1,o
tase	76,5%	88,4%	95,9%	57,2%		47,3%
SGPT	1,o:1,o	o,8:1,o	o,9:1,o	o,9:1,o		1,o:1,o
	71,1%	43,4%	6o,1%	68 %		75,3%
SGOT	1,2:1,o	1,o:1,o	1,3:1,o	1,1:1,o		1,o:1,o
	41,7%	88,1%	47,3%	63,4%		5o,5%
LDH	o,9:1,o	o,8:1,o	1,3:1,o	o,9:1,o		1,o:1,o
	78,2%	23,4%	14,o%	73,8%		2o,7%
y-GT	1,9:1,o	1,8:1,o	1,o:1,o	2,2:1		1,7:1,o
	65 %	26,8%	95,1%	11,1%		19,3%

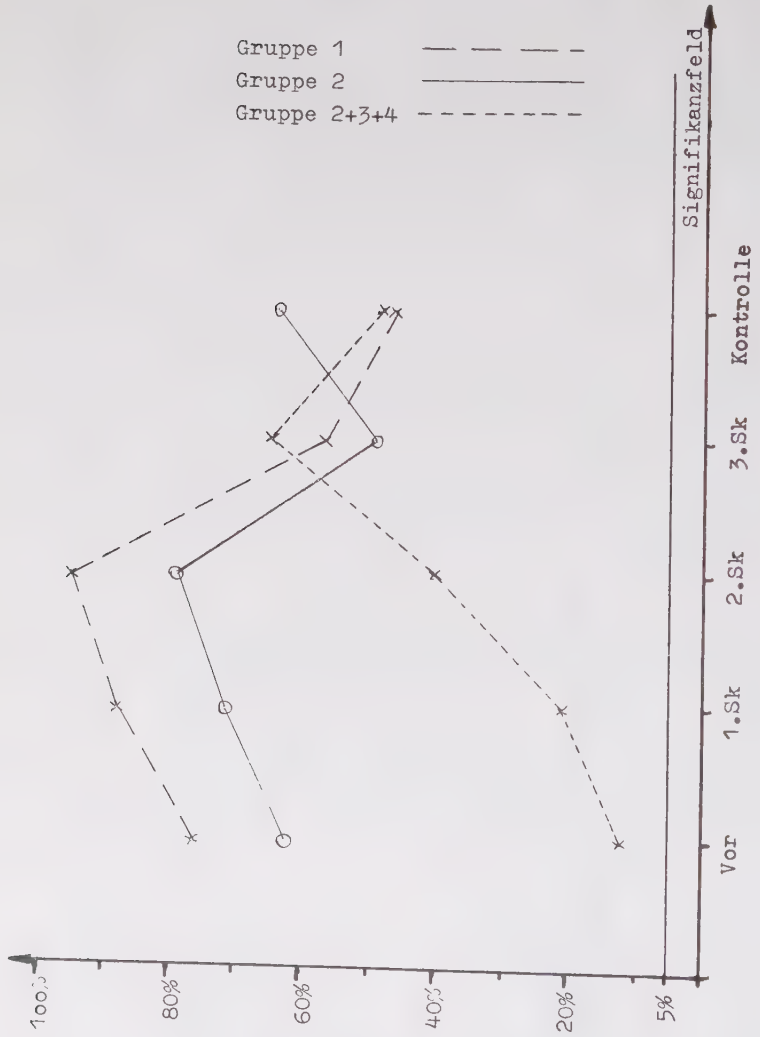
Gruppe 2 erhöht

Alkalische Phospha-	1,1=1,o	1,1=1,o	1,1=1,o	o,8=1,o		1,o:1,o
tase	62,2%	71,6%	79,1%	49,5%		63,8%
SGPT	1,3=1,o	1,3=1,o	o,6=1,o	o,6=1,o		o,8:1,o
	4,9%	44,7%	28,o%	24,1%		31,4%
SGOT	1,1=1,o	1,2=1,o	o,8=1,o	o,8=1,o		1,1:1,o
	36,9%	51,3%	47,o%	46,8%		45,2%
LDH	o,9=1,o	1,3=1,8	o,8=1,o	1,1=1,o		1,o:1,o
	55,3%	62,7%	44,1%	64,9%		2o,89%

Gruppe 2 erhöht	vor	1. SK	2. SK	3. SK	4. SK	Nachuntersuchung
y-GT	o,9:1,o	1,3:1,o	o,5:1,o	o,7:1,o		1,2:1,o
	64,6%	5o,1%	8,4%	52,o%		31,5%

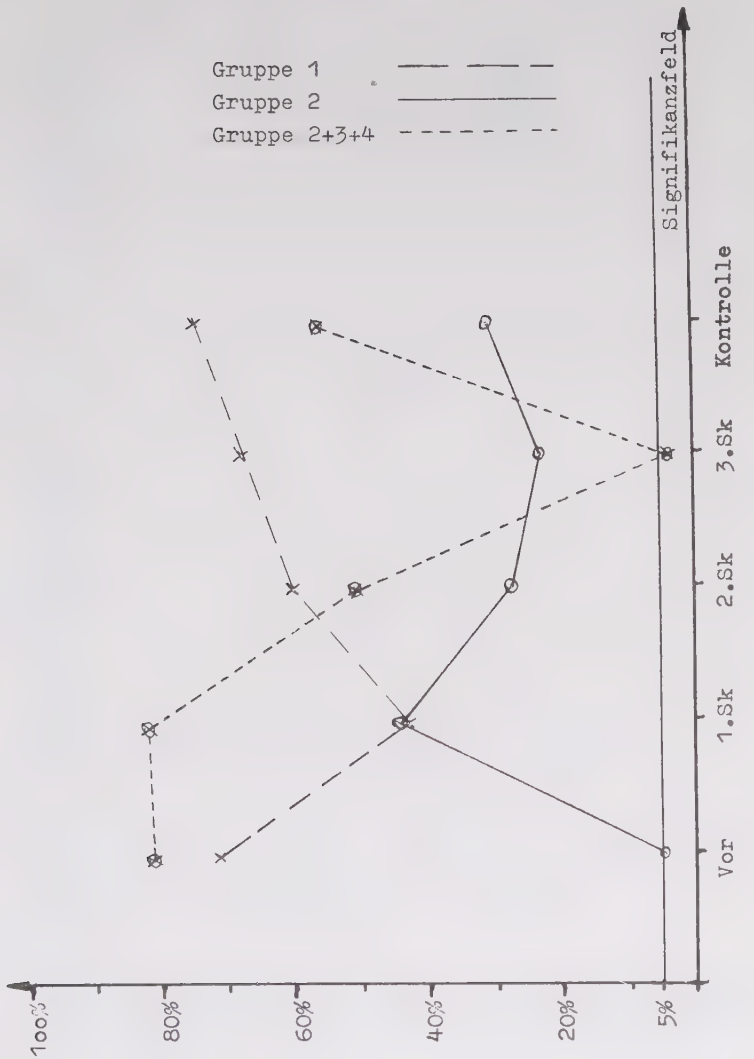
Gruppe 2, 3 und 4						
Alkalische Phospha-	1,6:1,o	1,4:1,o	1,3:1,o	o,9:1,o		1,1:1,o
tase	12,4%	21,3%	4o,4%	65,1%		49,8%
SGPT	1,1:1,o	1,1:1,o	o,8:1,o	o,5:1,o		1,o:1,o
	81,o%	82,o%	51,5%	4,1%		56,9%
SGOT	1,o:1,o	1,2:1,o	o,9:1,o	o,6:1,o		1,1:1,o
	98,o%	65,3%	74,6%	8,1%		31,1%
LDH	1,1:1,o	1,4:1,o	1,3:1,o	1,5:1,o		1,2:1,o
	4o,6%	2o,6%	42,8%	32,1%		19,1%
y-GT	o,9:1,o	1,3:1,o	o,5:1,o	o,7:1,o		1,3:1,o
	64,6%	5o,1%	8,4%	52,o%		31,5%

Signifikanzgraphik der Gruppen I und II
Alkalische Phosphatase

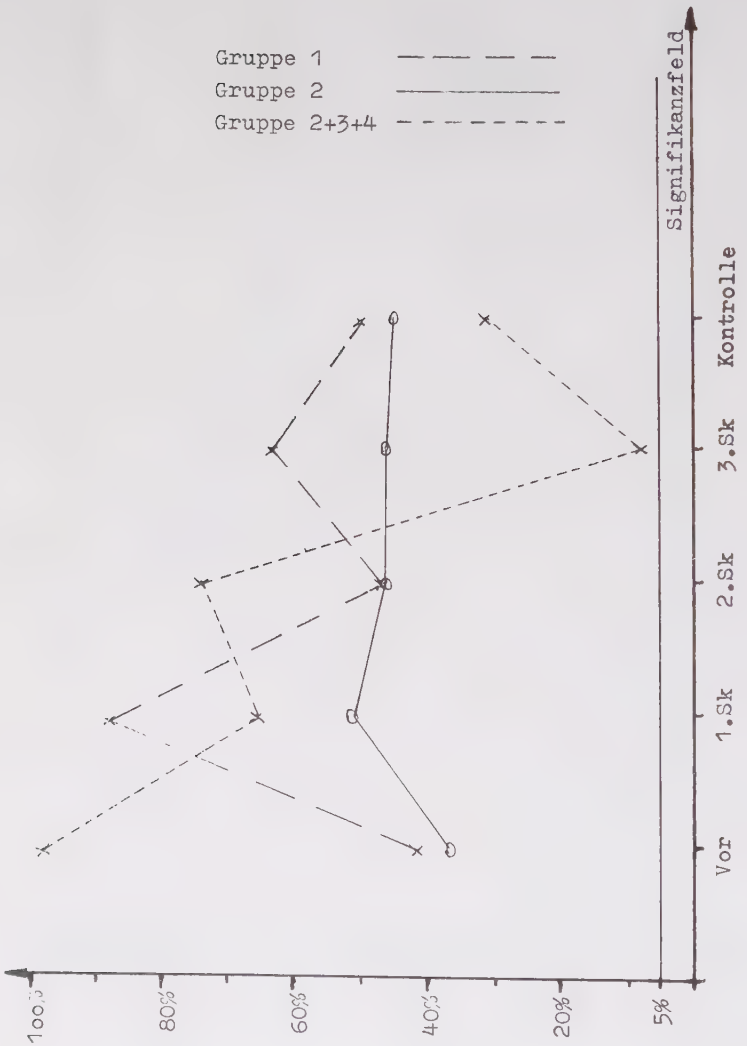


Signifikanzgraphik der Gruppen I und II

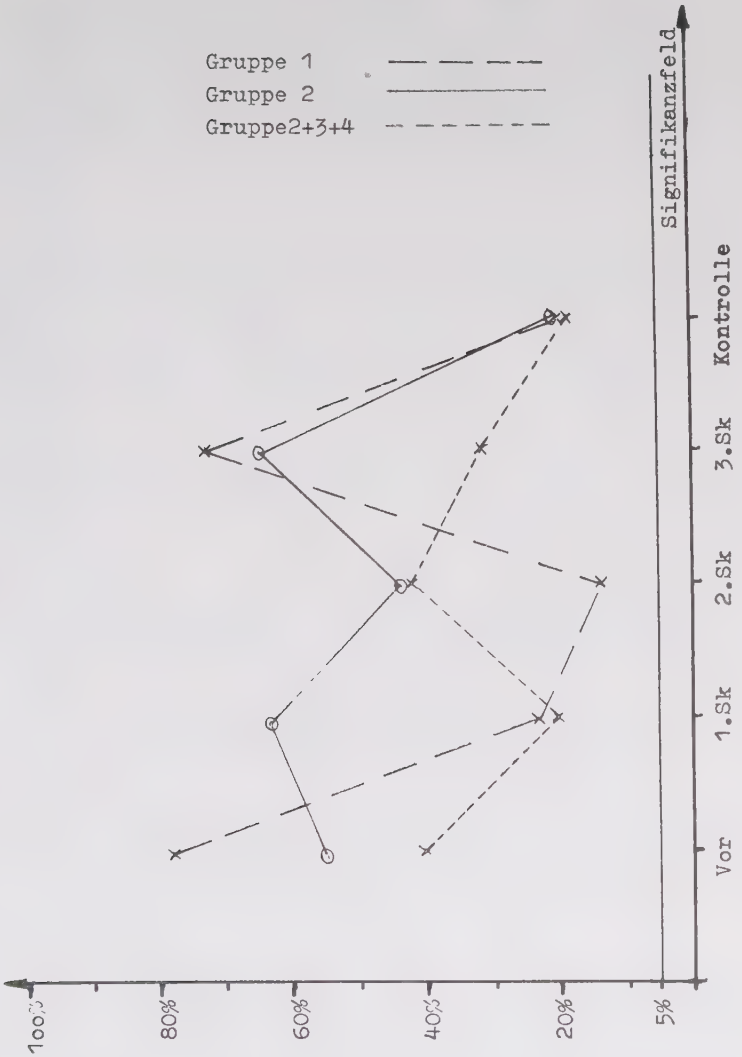
SGPT



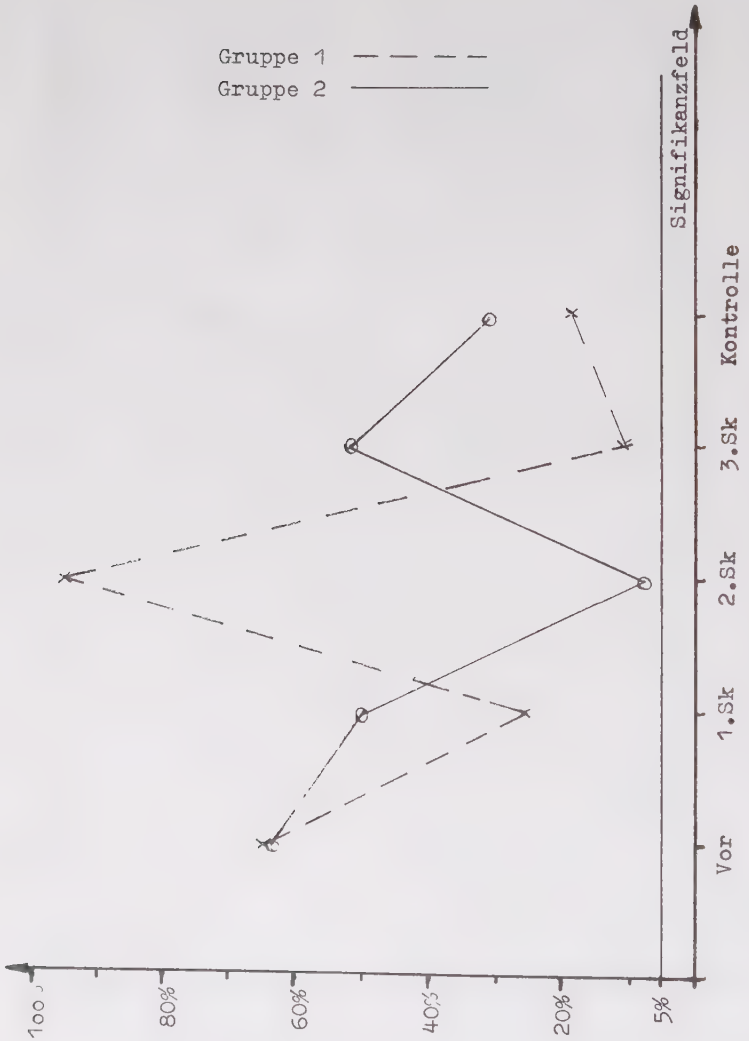
Signifikanzgraphik der Gruppen I und II
SGOT



Signifikanzgraphik der Gruppen I und II
LDH



Signifikanzgraphik der Gruppen I und II
y - GT



4. DISKUSSION

Der Metabolismus der Halothannarkosen beruht auf der Verwandlung nicht polarisierter fettlöslicher Verbindungen, in Verbindung mit größerer Polarität auflösbar in Wasser, das aus den Nieren ausgeschieden wird. Der größte Teil der Medikamente wird unter dem Einfluß entsprechender Enzyme metabolisiert. Diese enzymatischen Umwandlungen finden hauptsächlich in der Leber statt.

Die enzymatischen Umwandlungen der Medikamente laufen meistens in zwei Etappen (WILLIAMS, R.T.) ab. Zu der ersten Phase entsprechend ihres Aufbaus sind sie oxydiert, reduziert oder hydralisiert. In der zweiten Phase sind die neu entstandenen Verbindungen mit Glukoronsäure, Salzsäure mit dem Glutamin oder Cystein gekoppelt. Manche Verbindungen unterliegen in der zweiten Phase einer Methylierung oder Azethylierung. Metaboliten, die in der ersten Phase entstanden sind, können sowohl ihre pharmakologische Aktivität als auch ihre toxische Eigenschaft verlieren oder erhalten.

Über den pathogenen Einfluß des Narkotikums Fluothane auf die Leber werden zwei grundsätzliche Schädigungswege angenommen:

a) Medikamente, deren Krankheitsaktivität in kleineren oder größeren Maße von der Dosis abhängig ist.

   Leberveränderungen treten jeweils in verschiedener Stärke bei allen Patienten auf, die Medikamente einnehmen. Sie lassen sich auch bei Tierversuchen in Laboratorien nachweisen.

b) Medikamente, die nur bei ganz wenigen Patienten, unabhängig von der Dosis, einen pathogenen Einfluß auf die Leber haben. Auch im Tierversuch war keine entsprechende Veränderung der Leber zu verzeichnen. Man kann also die pathogene Aktivität eines Narkotikums nicht vor-

hersehen.

Die pathogene Wirkung eines Narkotikums jener Gruppe b ist mit einer persönlichen Überempfindlichkeit oder Idiosynkrasie verbunden. Sie kann von vielen Faktoren abhängen. In der Hauptsache kommen Mechanismen der immunologischen Überempfindlichkeit in Frage. Eine besondere reaktive Veränderung auf das Narkotikum der zweiten, aber auch der ersten Gruppe hängt im gewissen Maße von genetisch bedingten Unterschieden im Bereich metabolischer Umsetzung ab. Dieses ist mit den Unterschieden in der Aktivität und in der Zusammensetzung entsprechender enzymatischer Ordnungen verbunden. Das genetische Element entscheidet jedoch vor allem über die Rassen- und Gattungsunterschiede. Aus diesem Grunde ist der Untersuchungswert an Tieren zur Feststellung von hepatotoxischen Narkotika in der Klinik begrenzt (KIRCHMEYER, S. 1974).

So ist zum Beispiel das Rifampicin nur für Hunde toxisch, die in anderer Form als die Menschen dieses Antibiotikum metabolisieren (BINDA, G., 1971 ; KAHL, G.F. 1971).

Nicht ohne Bedeutung für die Untersuchungen ist der Ausgangszustand der Leber. Bisher sind Studien in diesem Bereich sehr begrenzt durchgeführt worden, und Ihre Ergebnisse sehr unterschiedlich (SCHOENE, B. 1972 ; LEVI, A.J. u. a. 1967 ; COHEN, E.N. 1959). Man kann jedoch annehmen, daß nur ein schwerer Leberparenchymschaden die Umwandlung der Narkotika begrenzt.

Es ist bekannt, daß Halothan teilweise in die Mikrosomen der Hepatocyten entleert wird,wobei ein toxischer Metabolit entsteht. (COHEN 1960) sagt aus, daß Halothan die Eigenschaft besitzt, einen eigenen Metabolismus zu entwickeln. Aus diesem Zusammenhang folgerten CASCORBI (1971) und COHEN (1969), daß die Induktion des mikrosomalen Enzyms die Ursache eines Leberschadens bei wiederholten Halothan-Narkosen ist. Statistische Klinikuntersuchungen haben diese Ansicht bisher nicht bestätigen können. Der morphologische Ausdruck der Induktion des mikrosomalen Enzyms ist die Vergrößerung des endoplasmatischen Retikulums, was zur Ver-

größerung der Leber führen kann. In diesen Fällen zeigt die Leber im Lichtmikroskop keine histologischen Veränderungen (POPPER, H.; DAVIDSON, C.S., 1969). Die Vergrößerung des endoplasmatischen Retikulums besteht auch zum Zeitpunkt einer Dekompensation der Leberfunktion, wenn es bei einem übermetabolisierten Narkotikum zur Erschöpfung und Abfall der Aktivität des mikrosomalen Enzyms kommt. POPPER et al 1969 bezeichneten diesen Zustand als sogenannte "Vereinigung leerer Membranen" und nehmen an, daß dies die erste Etappe eines Leberschadens ist.

Die Schwierigkeiten der Beurteilung einer Beziehung zwischen der Medikamentendosis und der Leberveränderung illustriert am besten die sogenannte "Halothan-Gelbsucht".

Bis zum Jahre 1965 registrierte man ungefähr 2o Millionen Halothannarkosen. Bis 1964 notierte die Literatur jedoch nur 1oo Fälle einer "Halothanentzündung der Leber" (SHERLOCK, S. 1971). Eine zusammenfassende Rückbetrachtung und Beurteilung der umfangreichen Befunde dieser Kranken, die Halothan bekommen haben, scheinen auf eine durch Halothannarkosen auftretende Lebercirrhose hinzuweisen. Definitiv ist dieser Hinweis nicht entschieden (DAVIDSON, C.S.; BABIOR, B.; POPPER, H.; 1969 ; National Halothan Study 1966).

Eine größere Überzeugung haben Publikationen von mehrmaligen Wiederholungen einer Leberentzündung nach jeweiligem Kontakt mit Halothan (Tygstrup, N. 1963). KLATSKIN, G und KIMBERG, D. bestätigten (1969) dies für Anästhesiologen und HUGHES, M. und POWELL, L.W. 197o für Patienten, die wiederholten Halothannarkosen während einer Radiumtherapie des Gebärmutterhalses ausgesetzt waren. KILIAN, F. et al.(1969) stellte auch bei den Arbeitern, die bei der Produktion des Fluothans tätig waren, eine Leberentzündung fest.

Man nimmt an, daß sich die "Halothan-Hepatitis" klinisch 7 Tage nach dem operativen Eingriff zeigt. Zunächst entsteht Fieber, das mit einer Magen- und Darmstörung, sowie einem Schmerz in der

rechten Seite direkt unter den Rippen auftritt. In ca. 2o Tagen entsteht dann eine Gelbsucht; allerdings kann diese in leichten Fällen fehlen. Jene Fälle der Leberentzündung, bei denen sich ein Ikterus miteinstellt, haben einen schweren Krankheitsverlauf (Hepatitis fulminans) und enden bei ca. 2o % letal (PETERS, R.L. 1966).

Aufgrund einer vierjähren Sammelstatistik (Nat. Halothan Study, 1966) aus der USA, die ca. 85o.ooo narkotisierte Patienten erfaßt hat, erhielten 255.ooo Patienten Halothannarkosen. Von diesen 85o.ooo Patienten starben insgesamt 82, davon nur 7 Halothan-Patienten. Bei diesen war die Todesursache aus den Krankenblättern nicht erklärbar und wurden daher dem Halothan zur Last gelegt. Falls Halothan eine Halothan-Hepatitis bzw. fulminante Halothan-Hepatitis auslösen sollte, muß mit einer Häufigkeit ihres Auftretens von 7 : 255.oo bzw. 1 : 365 ooo, und nicht wie angegeben 1 : 1o ooo gerechnet werden (PRATILAS, V., 1976).

SIPES, I.G. und BROWN, B. R. (1976) führten 1975 mit 3o männlichen Ratten einen Tierversuch durch, wobei 1o Ratten vier Tage lang je 2 Stunden eine 1 %ige Halothan-Sauerstoff-Narkose erhielten. Die anderen 2o Ratten wurden nicht narkotisiert. Allen Ratten wurde vorher eine Lösung Polychlorobiphenyl (55o mg/kg) injiziert. Danach wurde ein patho-histologischer Befund erhoben, wobei die anästhesierten Ratten eine centrolobuläre und multifocale Lebernekrose aufwiesen. Der Verfasser sagt aber aus, daß eine Übertragung des Ergebnisses auf Menschen rein spekulativ wäre.

Mc EWAN, J. prüft 1974 die Leberfunktionen an 41 Patienten, die für Operationen im Genital-Harntrakt mehrfach narkotisiert worden waren. Diese Patienten hatten schon früher multiple Halothan-Narkosen erhalten. Es wurden daher Leberfunktionsteste von Patienten nach Halothan-Narkosen mit denen nach Narkosen ohne Halothan verglichen. Nach Halothan kam es zu einer geringeren Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen als nach nicht halothanhaltigen Mitteln. Zwischen den Leberfunktionsstörungen und der

Zahl der Narkosemittel oder der gesamten Narkosedauer gab es in dieser Studie keine offensichtlichen Beziehungen.

KEERI-SZANTO und LAFLEUR (1963) berichten in ihrer statistischen Studie, daß nach 45o.ooo Operationen 5oo mal häufiger Leberkomplikationen bei Patienten mit vorbestehendem Leberleiden auftraten als bei Kranken, die ohne Zeichen eines Leberschadens in die Klinik aufgenommen worden waren.

Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit der Untersuchung, wie sich eine Halothan-Narkose bei dekompensierten Lebercirrhotikern auswirkt. Der Arzneimittelstoffwechsel bei Lebercirrhose ist von komplexen Wechselbeziehungen durchsetzt. Weiterhin ist zu beachten, daß die Durchblutung des Leberparenchyms um mehr als 25% gedrosselt ist, was die Halbwertszeit (HELD, H., 197o) bis zum 4,6 fachen verlängern kann.

Daß Inhalationsanästhetika bei Patienten mit dekompensierter Lebercirrhose, die die flüchtigen Narkotika (Halothan) zu einem geringeren Umfang verstoffwechseln, gemieden werden, ist nicht ohne weiteres gerechtfertigt. Die Bildung möglicher toxischer Metabolite ist ebenfalls vermindert. Bei einem insuffizienten arzneimittelabbauendem Enzymsystem führt selbst Chloroform weder beim Menschen noch beim Tier zu einer Lebercirrhose, da die flüchtigen Stoffe jetzt fast vollständig über die Lungen abgeatmet werden (SCHOLLER, K.L. 1968 ; RIETBROCK, I. 1975).

Aufgrund der eigenen durchgeführten vergleichenden Untersuchungen, bei denen sich keine Signifikanzen herauskristallisiert haben, die für eine postnekrotische Schädigung der Leber sprechen, kann davon ausgegangen werden, daß selbst bei einer dekompensierten Lebercirrhose keine Verschlechterung der Laborwerte durch Halothan-Narkosen verursacht werden. Die eigenen Untersuchungsergebnisse werden ebenfalls von SCHOLLER, K.L. (1974) und RIETBROCK, I. (1975) und Mc EWAN (1974) bestätigt, die behaupten, daß bei bereits bestehenden Leberschäden die Bildung von Metaboliten verringert ist.

Die Blutgasanalysen zeigen durch ihre Beständigkeit der Werte in beiden Gruppen, daß die Narkose lege artis bzw. wie bei gesunden Patienten verlaufen ist.

Die Untersuchungen wurden in einem Zeitraum von 8 Monaten hintereinander durchgeführt. Von den insgesamt 51 behandelten Patienten, sind 45 untersucht und in das Programm aufgenommen worden. Davon sind insgesamt 12 Patienten nach den Nachuntersuchungen verstorben. An Leberkoma 3,2, an Herzversagen, 1 Tablettenintoxikation; 6 unbekannter Genese, da die Todesursache trotz Nachforschung nicht in Erfahrung gebracht werden konnte. Allerdings sollte diese hohe Letalität nicht überbewertet werden, da schon alleine durch das Krankheitsbild (dekompensierte Lebercirrhose, meist massive Blutungen aus Ösophagusvarizen, fortbestehender Alkoholabusus) schon eine schlechte Prognose vorgegeben war.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob die Wirkung von Fluothane (Halothan) im Vergleich zu Distickstoffmonoxid (Lachgas) bei Mehrfachnarkosen, die zur Anästhesie bei der Wandsklerosierung zur Behandlung von Oesophagusvarizenblutungen mit gesicherter Lebercirrhose benutzt wurden, eine weitere Schädigung der Leber verursachen.

Dazu wurde an 45 Patienten mit gesicherter dekompensierter Lebercirrhose mit Oesophagusvarizenblutungen vergleichende Untersuchungen hinsichtlich der angewandten Narkoseform vorgenommen. In Gruppe 1 (Fluothane) waren 13 männliche und 9 weibliche Patienten; zur Gruppe 2 (Distickstoffmonoxid) gehörten 16 männliche und 7 weibliche Patienten.

Auf beide Gruppen entfielen 2 - 4 Narkosen, mit einer durchschnittlichen Dauer von 3o Minuten. Die Narkosen erfolgten pro Patient in Abständen von 5 - 7 Tagen. Nach 4 - 8 Monaten erfolgte eine Nach- bzw. Kontrolluntersuchung.

Aufgrund statistischer Auswertung von Blutbildern, Blutgerinnung, Leberfunktionsproben, Nierenfunktionsproben, Elektrophoresen, Elektrolyten und Transaminasen sowie Blutgasanalysen (während der Narkosedauer) ergab sich kein signifikanter Unterschied; auch in der später erfolgten Kontrolluntersuchung waren keine Bedeutsamkeiten feststellbar, die auf eine weitere Schädigung der Leber aufgrund von Narkosen unter Fluothane (Halothan) hinweisen würden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1.) BINDA, G. :
Rifampicin, a general review
(Arzneimittelforschung 1971, 21, 1907 - 1977)

2.) CASCAROBI, H.F.:
Halothane biotransformation in man
(Ann. NY. Acad. Sci. 197) 1979, 244-248 1971

3.) CHEMOWETH,M.B.; van DYKE, R.A.:
Metabolism of volutile anaesth.
(Anaesthesiologie 1965, 26, 348, 1965)

4.) COHEN, E.N.:
Metabolism of Halothane - 214 C in mouse
(Anaesthesiology, 1969, 35, 560 - 565)

5.) CLAUBERG, G.:
Untersuchungen über den Einfluß von Inhalationsnarkose und Op auf die Leberfunktion unter Berücksichtigung des Halothans
(Anaesth. Teil 2 1970, 19, 387) 1965

6.) DAVIDSON, C.S.; BABIOR, B.:
Conserning of the hepatotoxicity of halothane
(Ann. intern. Med. 1969, 71, 467 - 477)

7.) van DYKE, R.A.; CHEMOWETH,M.B.:
Metabolism of volutile anaesth.
(Anaesthesiologie 1965, 26, 348).

8.) HEMPEL, W.:
Inhalationsnarkose und Leberfunktion
(Ethrane 1975, 21-3o)

9.) HELD, H. et al.:
Der Abbau von Pentobarbital bei Leberschäden
(Klin. Wschr. 197o , 48, 139)

1 o.) HILL, D.W.:
Halothane concentrations obtaine with a Dräger "Vapor Vaporizer"
Brit. J. Anaesth. 1963, 35, 285

1 1.) HUGHES, M.; POWELL, L.W.:
Recurrent hepatitis in patients receiving multiple halothane anaesthetics for radium treatment of the cervi uteri.
(Gastroenterology 197o, 58, 79o - 797)

1 2.) KAHL, G.F.:
Veränderungen der Abbaugeschwindigkeit von Arzneimitteln und ihre Bedeutung für die Pharmakotherapie
(Klin. Wschr. 1971, 49, 384).

1 3.) KIRCHMAYER, S.:
Hepatopathie polekowe
(Polskie archivum medycyny Wewnetrzne, 1974, 51 (5) 519 - 3o)

1 4.) KLATSKIN, G.; KIMBERG, D.V.:
Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anaesthetist
(New Engl. J. Med. 1969, 28o, 515-522)

15.) KLION, F.M.; SCHAFFNER, F.; PÖPPER, H.:
Hepatitis after exposure to halothane
Ann. intern. Med., 1969, 71, 467-477)

16.) KEERI-SZANTO, M.F.; LAFLEUR, F.:
Postanaesthetic liver complications in a general hospital Statistical Study
(Canad. Anaesth. Soz. J. 1963, 1o, 531)

17.) LEVI, A.J.; SHERLOCK, S.;WALKER, D.:
Phenylobutasone and isoniazid metabolism in patients with liver disease
(Lancet, 1968, 1, 1275 - 1279)

18.) Mc EWAN, J:
Liver funcitons tests following anaesthesia
(Br. J. Anaesth. 1976, 48, 1o65 - 1o7o)

19.) MARBIN, G.A.:
Klinik der Arzneimittelschädigung der Leber
(Gastroenterologie 1973, 345 - 35o)

2o.) National Halothane Study, Subcomittee of the National Academy of Sciences Bunker:
Possible association between halothane anaesthesia and postoperative Hepatic necrosis
(J. Am Med. Ass. 1966, 197, 775)

21.) PAQUET, K. J.:
Ein neues Instrument zur Wandsklerosierung der Speiseröhre bei der Behandlung der akuten Oesophagusvarizenblutung bzw. Varizen im blutungsfreien Intervall
(Akt. Gastrologie 1975, 4, 41 - 42)

22.) PAQUET, K.J. et al.:
Gefahren bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen am oberen Verdauungstrakt
(Chir. Praxis, 1976, 21 383 - 396)

23.) PAQUET, K.J. et al.:
Blutungen aus Oesophagusvarizen
(Selecta 45, 4244, 1976)

24.) PAQUET, K.J. et al.:
Indikationen und Ergebnisse der Sklerosierungstherapie bei Oesophagusvarizen
(Therapiewoche 1972, 22, 26 , 22)

25.) PAQUET, K.J. et al.:
Die Wandsklerosierung des Oesophagus in der Therapie der akuten Varizenblutung und der drohenden Haemorrhagie bei dekompensierter Leberfunktion
(Z. Gastroenterologie 1974, 12, 325)

26.) PAQUET, K.J.
Diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei der akuten katastrophalen Oesophagusvarizenblutung
(Fortschr. Med. 1976, 94, 33, 1941-1946)

27.) PAQUET, K.J. et al:
Über den Wert der hochdosierten Prednisolonbehandlung beim Leberkoma des Cirrhotikers nach Shunt-Operationen
(Therapiewoche, 1974, 24, 4717)

28.) PAQUET, K.J. et al.:
Die Bedeutung der Wandsklerosierung der Speiseröhre und der gastroösophagealen Disconnection für die Therapie der massiven konservativ unstillbaren Oesophagusvarizenblutung bei portaler Hypertension
(Verl. d. deut. Gesell. in Med. 1976, 82, 239 - 244)

29.) PETERS, R.L. u.a.:
Hepatic necrosis assotiated with halothane anaesthesia
Amer, J. Med. 1966, 47, 748-764)

3o.) PRATILOS, V. et al.:
Halothane and the liver
(New York S.J. of Med. 1976, 6, 858-862)

31.) POPPER, H.:
The problem of hepatitis
(Amer. J. Gastroenterol 1971, 55, 335-345)

32.) RIETBROCK, J.:
Biotransformation von Inhalationsanaesthetika und ihre Bedeutung
(Anaesthesist , 1975, 24, 381 - 391)

33.) SIPES, G.I. et al.:
An animal model of hepatotoxicity associated with halothane anaesthesia
(Anaesth. 1976, 45, 6, 622 - 628).

34.) SUCKLING, C.W.:
Some chemical and physical factors in the development of Fluothane
(Brit. J. Anaesth. 1957, 29, 466)

35.) SCHOLLER, K.L.:
Anästhesiologische Probleme bei Leberkranken
(Med. Klin. 1974, 69, 39, 1569)

36.) SCHOLLER, K.L. et al.:
Über den Einfluß von Halothan und Chloroform auf die Proteinsynthese der normalen und aktivierten Rattenleber
Anaesthesist 1968, 17, 87

37.) SIMPSON, B.R. et al.:
The halothane dilemma - a case for the defence
Brit. J. Anaesth. 1957, 29, 466

38.) SCHOENE, B.:
Determination of metabolizing enzymes in needle biopsies on human liver
(Europ. J. Clin. Pharmacol. 1972, 4, 65 - 73)

39.) SCHÖNTUBE, E. et al.:
Halothan Syndrom
(Anaesth. 1973, 22, 329)

40.) SHERLOCK, S.:
Halothan hepatitis
(Gut, 1971, 12, 324 - 329)

41.) WILLIAMS, R.T.:
Hepaticmetabolism of drugs
(Gut, 1972, 589 - 595)

42.) WRIGHT, R.; EADE, O.E.:
Controlled prospective study of the effect on liver function of multiple expoures to halothan
(Lancet 1975, 1 (7911) 817-82o)

43.) ZILLY, W.:
Arzneimittelelimination bei Patienten mit akuter Hepatitis und Lebercirrhose
(Habilitationsschrift, Würzburg 1975)

Herrn Prof. Dr. med. K.-J. PAQUET danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für seine stete Hilfsbereitschaft.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern der Chirurgischen Klinik, sowie den Mitarbeitern des Institutes für Anaesthesiologie, besonders Frau Dr. med. Christel SAUER, für Ihre freundliche Unterstützung während der Durchführung der Arbeit.

CURRICULUM VITAE

Am 7. September 1949 wurde ich als Sohn der Eheleute Hans - Friedrich Engels und seiner Ehefrau Hildegard, geborene Warflinger, in Bonn geboren.

Von 1956 - 1961 besuchte ich die Volksschule in Bonn - Beuel, von 1961 - 1968 das private Ernst Kalkuhl Gymnasium in Ober - kassel.

Von 1968 - 1970 machte ich als Hauspraktikant ein Praktikum bei der Firma Siemens in München.

Von 1970 - 1973 studierte ich an der Gesamthochschule Pader - born Maschinenbau. Am 29. Juni 1973 erhielt ich dort den akademischen Grad "Ingenieur (grad.)".

Im Sommersemester 1974 begann ich das Zahnmedizinstudium an der Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität Bonn. Im Sommersemester 1976 erhielt ich die Zweit - Einschreibung in der Fakultät der Medizin. Am 20. März 1975 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 11. März 1977 die zahnärztliche Vorprüfung. Am 28. Februar 1980 beendete ich das Zahnmedizinstudium in Bonn mit dem Staatsexamen. Das Studium der Medizin dauert zur Zeit noch an.